

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM ENGENHARIA ELÉTRICA**

João Fernando Refosco Baggio

**PROCESSAMENTO DE SINAIS FISIOLÓGICOS PARA  
INVESTIGAÇÃO DE SÍNCOPE REFLEXA**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação Em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Engenharia Elétrica.  
Orientador: Prof. Raimes Moraes, PhD.

Florianópolis  
2011

Catálogo na fonte elaborada pela biblioteca da  
Universidade Federal de Santa Catarina

B144p Baggio, João Fernando Refosco

Processamento de sinais fisiológicos para investigação  
de síncope reflexa [tese] / João Fernando Refosco Baggio ;  
orientador, Raimés Moraes. - Florianópolis, SC, 2011.  
142 p.: il., grafs., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina,  
Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia  
Elétrica.

Inclui referências

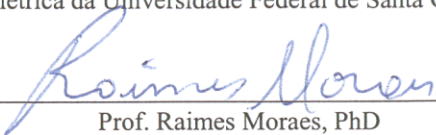
1. Engenharia elétrica. 2. Síncope - Testes. 3.  
Eletrocardiografia. 4. Fotopletismografia. 5. Frequência  
cardíaca. I. Moraes, Raimés. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.  
III. Título.


CDU 621.3

# PROCESSAMENTO DE SINAIS FISIOLÓGICOS PARA INVESTIGAÇÃO DE SÍNCOPE REFLEXA


JOÃO FERNANDO REFOSCO BAGGIO

‘Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor em Engenharia Elétrica, Área de Concentração em Engenharia Biomédica, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina.’

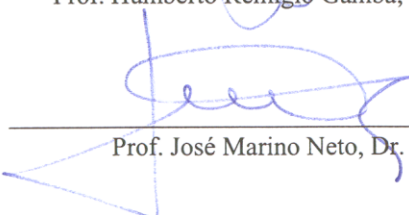
  
Prof. Raimes Moraes, PhD  
Orientador

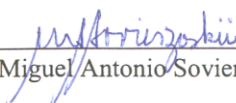
  
Prof. Roberto de Souza Salgado, PhD.  
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica

Banca Examinadora:

  
Prof. Alcimar Barbosa Soares, PhD.

  
Prof. Humberto Remigio Gamba, PhD.

  
Prof. José Marino Neto, Dr.

  
Prof. Miguel Antonio Sovierzoski, Dr.



## **Agradecimentos:**

A todos os amigos e colaboradores que fizeram parte desta jornada, meus sinceros agradecimentos:

Ao amigo e orientador Professor Raimes Morais, que além de orientar, soube o momento de ser rígido e o de ser tolerante. Foram muitos os momentos de alegrias e de sustos, mas com sua paciência e perseverança chegamos as condições necessárias para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho. Sua amizade, ética, honestidade, excelência técnica e científica são exemplos inspiradores.

Ao amigo e colaborador Dr. Helcio G. Nascimento, Médico Cardiologista do S.O.S. Córdio/Prevecordis, pelo acesso a seus pacientes, viabilizando a obtenção de dados para a pesquisa. Por sempre conseguir encontrar um tempo para sanar dúvidas e questionamentos sobre fisiologia e cardiologia. E também pelas pedaladas e momentos de bate papo nos cafés.

Ao Prof. José Marino Neto, pelas conversas e ajuda com as questões fisiológicas e análise de dados que permitiram melhor definir o tema deste trabalho.

À Enfermeira Natalia, por fazer a “linha de frente” com os pacientes e pela ajuda com a preparação dos pacientes para o TI.

Ao Wilson e Marcelo pelo apoio e presteza em resolver todas as questões burocráticas e administrativas.

Aos colegas e amigos que, além da amizade, contribuíram ativamente para o desenvolvimento técnico deste trabalho: Daniel Kolm, Francisco Paim, Juliana Müller, Luiz Fernando Lavado Villa, Pedro Giassi Junior, Rodrigo Scherer Correa, Sergio Okida e Viviane Palodeto.

Aos amigos e colegas do GPqCom pelo apoio e momentos de descontração: Andrei Piccinini Legg, Bruno Chang, Daniel Ponte, Roberto Nobrega e Wilson López.

Ao amigo e Prof. Miguel A. Sovierzoski pelas conversas de conteúdo técnico, científico e filosófico. Assim como pelo apoio que foi fundamental para a conclusão deste trabalho.

Ao amigo e colega Pedrão, por dividir a sala e a bancada, assim como os momentos de alegria e desespero. Muito obrigado pela amizade e apoio constante.

Aos Profs. e amigos Jefferson L. B. Marques e Daniela Suzuki pelas conversas e pelo apoio em momentos cruciais deste trabalho.

Aos profissionais e pacientes do hospital SOS Córdio que contribuíram para a pesquisa.

Aos professores e equipe do IEB e do GPqCom pelo apoio e por ceder espaço e material.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento.

Em especial à minha família, cujo apoio e compreensão foram fundamentais nesta jornada.

À minha esposa e companheira Mariana E. F. Dacoregio, que soube compreender as adversidades e manteve-se ao meu lado dando todo o apoio que precisei.

Aos meus pais Omiro F. Baggio e Salete T. R. Baggio pelo apoio incondicional e incessante, de minhas primeiras palavras ao doutorado, e além. A vocês devo os valores que tenho. Esta conquista também é de vocês.

Agradeço de todo meu coração, a vocês e a Deus.

Resumo da tese apresentada à UFSC como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

## **PROCESSAMENTO DE SINAIS FISIOLÓGICOS PARA INVESTIGAÇÃO DE SÍNCOPE REFLEXA**

**João Fernando Refosco Baggio**

Abril / 2011

Orientador: Raimes Moraes, EE, PhD.

Área de Concentração: Engenharia Biomédica.

Palavras-chave: teste de inclinação, índice de predição de síncope, eletrocardiografia, fotopletismografia, variabilidade da frequência cardíaca.

Número de Páginas: 142

### **RESUMO:**

A síncope é definida como perda súbita e transitória da consciência devido a uma hipoperfusão cerebral global e transitente. Para seu diagnóstico é comum o emprego de exame que induz roubo vascular denominado teste de inclinação (TI). Contudo, os mecanismos fisiológicos envolvidos na síncope não estão totalmente elucidados, sendo a deflagração da síncope necessária durante o TI, apesar deste se constituir em um evento altamente desagradável para o paciente e que apresenta riscos. Neste trabalho, desenvolveu-se um sistema para a aquisição de sinais fisiológicos de pacientes submetidos ao TI. O sistema faz a aquisição sincronizada de sinais de eletrocardiografia (ECG), fotopletismografia (FPG), frequência da ventilação pulmonar (FVP) e acelerômetro para monitorar a inclinação do paciente durante o TI. Dados de 24 pacientes foram analisados. Técnicas de análise espectral foram utilizadas para a obtenção do balanço simpátovagal (BSV). Utilizou-se a transformada Wavelet para detecção de singularidades nos sinais de ECG e FPG. Baseado nestas singularidades, propôs-se o índice preditivo de síncope (IPS) para identificar pacientes

que apresentarão a síncope sem que esta tenha de ser deflagrada, poupando o paciente do desconforto e riscos associados. O IPS antecipou o evento de síncope em 92% dos casos, tendo ocorrido um falso negativo e um falso positivo. Obteve-se especificidade e sensibilidade de 90%, devendo o método proposto ser validado para um maior número de pacientes. Embora o BSV não tenha se mostrado adequado para a predição de síncope, sua análise pode permitir identificar o tipo de síncope em pacientes com resposta positiva ao teste.



Abstract of thesis presented to UFSC as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Electrical Engineering.

## **PHYSIOLOGICAL SIGNALS PROCESSING FOR REFLEX SYNCOPE INVESTIGATION**

**João Fernando Refosco Baggio**

April / 2011

Advisor: Raimes Moraes, EE, PhD.

Area of Concentration: Biomedical Engineering.

Keywords: tilt test, syncope predictive index, electrocardiography, photoplethysmography, heart rate variability.

Number of pages: 142

### **ABSTRACT:**

Syncope is defined as sudden and transient loss of consciousness due to transient global cerebral hypoperfusion. For its diagnostic, vascular steal is commonly induced by means of the head up tilt table test (HUTT). As the physiological mechanisms involved are not completely understood, the syncope diagnosis demands its deflagration during the HUTT. Nevertheless, the syncope represents risks for the patient, being a very unpleasant event. In this work, a system was developed to synchronously acquire physiological signals (electrocardiogram - ECG, photoplethysmogram - PPG and breathing rate) during the HUTT. An accelerometer output is also registered to identify the bed position along the HUTT. Physiological signals from 24 patients during the HUTT were analyzed. Wavelet detects singularities of the ECG and PPG signals. Based on these singularities, a syncope predictive index (SPI) was proposed. It is able to identify patients who develop the syncope during the HUTT before its happening. The SPI can be used to interrupt the HUTT without eliciting the discomfort and the risks associated to the syncope. To calculate the patient's sympathovagal balance (SVB), spectral analysis of the heart rate variability series was carried out. The

SPI anticipates the event of syncope in 92% of cases. For the 24 patients, there was one false negative and one false positive. Sensitivity and specificity of 90% were achieved. To validate the method, a greater number of patients must be evaluated. The SVB was not useful for the syncope prediction, but its analysis allows identifying the syncope type among the patients with positive response to the HUTT.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>XV</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>XIX</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>XXI</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Objetivos .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Objetivos Específicos.....	2
<b>1.2. Justificativas .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Estrutura da Tese.....</b>	<b>4</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Síncope .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2. Classificação das Síncopes.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. Diagnóstico da Síncope .....</b>	<b>10</b>
2.3.1. Teste de Inclinação .....	11
2.3.2. Protocolos Para o Teste de Inclinação .....	15
2.3.3. Classificação da Síncope com Base nos Padrões de Resposta ao Teste de Inclinação .....	17
<b>2.4. Mecanismos Envolvidos.....</b>	<b>19</b>
2.4.1. Autorregulação da Pressão de Perfusão Cerebral e do Fluxo Sanguíneo Cerebral .....	19
2.4.2. Autorregulação da Pressão Arterial Sistêmica .....	21
2.4.3. Mecanismo Neural .....	23
<b>2.5. Sinais Fisiológicos e Índices Investigados.....</b>	<b>25</b>
2.5.1. Eletrocardiograma de Superfície e Intervalo RR .....	26
2.5.2. Série RR e Variabilidade da Frequência Cardíaca .....	28

2.5.3. Balanço Simpatovagal.....	28
2.5.4. Pressão Arterial Sistêmica.....	31
2.5.5. Sinal Fotopletismográfico .....	32
2.5.6. Tempo de Transição da Onda de Pulso .....	35
2.5.7. Índice de Predição de Síncope .....	36
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
<b>3.1. Protocolo para Registro de Sinais Durante Teste de Inclinação ....</b>	<b>39</b>
3.1.1. Equipamentos para o Registro dos Sinais .....	41
<b>3.2. Sistema para Aquisição de Sinais - SISNEURO .....</b>	<b>42</b>
3.2.1. <i>Hardware</i> - SISNEURO-H .....	43
3.2.2. <i>Software</i> - SISNEURO-S .....	48
<b>3.3. Metodologia Proposta e Implementação .....</b>	<b>49</b>
3.3.1. Detecção de Singularidades no ECG.....	51
3.3.2. Cálculo da Série RR do ECG e da Frequência Cardíaca .....	55
3.3.3. Cálculo do BSV .....	59
3.3.4. Cálculo do BSV Instantâneo .....	61
3.3.5. Detecção de Singularidades no FPG .....	62
3.3.6. Cálculo do Índice $FPG_{RT}$ .....	67
3.3.7. Cálculo do Índice $ta/tb$ .....	68
3.3.8. Cálculo do Índice PWTT .....	69
3.3.9. Cálculo do IPS .....	71
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
<b>4.1. Dados Amostrados e sua Distribuição em Grupos .....</b>	<b>75</b>
<b>4.2. Balanço Simpatovagal – Análise da VFC .....</b>	<b>78</b>
4.2.1. Periodograma da VFC e Balanço Simpatovagal .....	78
4.2.2. Balanço Simpatovagal – Análise da VFC no Domínio da Frequência.....	81
4.2.3. Dados Estatísticos do BSV e da Potência nas Bandas LF e HF ....	88
<b>4.3. Índice Preditivo de Síncope - Domínio do Tempo .....</b>	<b>93</b>
4.3.1. Registro de Parâmetros Clínicos de Pacientes com Resposta Negativa ao TI.....	93
4.3.2. Registro de Parâmetros Clínicos de Paciente com Síncope Vasodepressora .....	96

4.3.3. Registro de Parâmetros Clínicos de Pacientes com Síncope Mista .....	98
4.3.4. Dados Estatísticos do IPS .....	101
4.3.5. Diferenciação entre Grupos pelo IPS .....	103
4.3.6. Potencial de Predição do IPS .....	108
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>113</b>
<b>5.1. Metodologia .....</b>	<b>113</b>
5.1.1. Protocolo de Coleta e Registro de Sinais .....	113
5.1.2. SISNEURO - <i>Hardware</i> e <i>Software</i> .....	114
5.1.3. Metodologia de Processamento dos Sinais .....	116
<b>5.2. Resultados Obtidos .....</b>	<b>117</b>
5.2.1. Índice Preditivo de Síncope .....	117
5.2.2. Balanço Simpatovagal .....	119
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>121</b>
<b>6.1. Contribuições.....</b>	<b>121</b>
<b>6.2. Limitações.....</b>	<b>121</b>
<b>6.3. Trabalhos Futuros.....</b>	<b>122</b>
6.3.1. Pesquisa com um Maior Número de Pacientes .....	122
6.3.2. Registro de Sinais e Análises .....	122
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>125</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>137</b>
<b>Apêndice A - Certificado de Aprovação pelo CEPESH da UFSC .....</b>	<b>137</b>
<b>Apêndice B - Ficha de Dados do Paciente .....</b>	<b>138</b>
<b>Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>140</b>



## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 2.1: Fluxograma de classificação de síncope.</i>	8
<i>Figura 2.2: Teste de inclinação.</i>	12
<i>Figura 2.3: Roubo vascular.</i>	13
<i>Figura 2.4: Relação entre FSC e PAM.</i>	20
<i>Figura 2.5: Mecanismos de controle do FSC.</i>	22
<i>Figura 2.6: Mecanismo neural de controle da PAS.</i>	24
<i>Figura 2.7: Potenciais de ação e eletrocardiograma.</i>	26
<i>Figura 2.8: Intervalo RR do ECG.</i>	27
<i>Figura 2.9: Série RR.</i>	28
<i>Figura 2.10: Componentes do espectro de potência da série RR.</i>	29
<i>Figura 2.11: Série RR e cálculo de BSV.</i>	30
<i>Figura 2.12: Pressão arterial em diferentes partes do sistema circulatório.</i>	31
<i>Figura 2.13: Fotopletismografia transmissiva.</i>	32
<i>Figura 2.14: Traçados de FPG, PAS e ECG.</i>	33
<i>Figura 2.15: Tempo de subida do sinal de fotopletismografia.</i>	34
<i>Figura 2.16: Onda reflexa.</i>	35
<i>Figura 2.17: Exemplo de índice preditivo de síncope.</i>	37
<i>Figura 3.1: Ilustração do sistema para a investigação da síncope reflexa.</i>	42
<i>Figura 3.2: Diagrama de blocos do módulo de hardware.</i>	43
<i>Figura 3.3: Módulo de condicionamento analógico do sinal de ECG.</i>	44
<i>Figura 3.4: Módulo de condicionamento analógico do sinal de FPG.</i>	45
<i>Figura 3.5: Módulo de condicionamento analógico do sinal de FVP.</i>	46
<i>Figura 3.6: SISNEURO-H alocado junto ao leito utilizado no TI.</i>	47
<i>Figura 3.7: Tela principal do SISNEURO-S.</i>	49
<i>Figura 3.8: Principais etapas do processamento digital de sinais para a obtenção do BSV e IPS.</i>	50
<i>Figura 3.9: Ilustração de traçado de ECG e respectiva TWC para detecção de singularidade.</i>	52
<i>Figura 3.10: Fluxograma do algoritmo de detecção de ondas R.</i>	54
<i>Figura 3.11: Obtenção da série RR a partir de ECG.</i>	55
<i>Figura 3.12: Ilustração de interpolação da série RR.</i>	57
<i>Figura 3.13: Fluxograma para cálculo de série RR interpolada e frequência cardíaca instantânea e média.</i>	58
<i>Figura 3.14: Fluxograma para cálculo de BSV a partir da VFC.</i>	60
<i>Figura 3.15: Fluxograma para obtenção do BSV ao longo do tempo.</i>	62
<i>Figura 3.16: Traçado de FPG com a identificação de singularidades e medidas de interesse.</i>	63

<i>Figura 3.17: Ondas de ECG e FPG pertencentes ao mesmo ciclo cardíaco para cálculo de PWTT.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 3.18: Detecção de singularidades no FPG por meio de TWC. ....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 3.19: Fluxograma do algoritmo de detecção de singularidades no FPG.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 3.20: Tempo de subida da forma de onda que corresponde à sístole no FPG.....</i>	<i>67</i>
<i>Figura 3.21: Fluxograma para cálculo da série <math>FPG_{RT}</math>. ....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 3.22: Sinal de FPG e marcos para o cálculo de <math>ta/tb</math>. ....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 3.23: Fluxograma do cálculo de <math>ta/tb</math>. ....</i>	<i>69</i>
<i>Figura 3.24: Tempo de transição da onda de pulso.....</i>	<i>70</i>
<i>Figura 3.25: Fluxograma para cálculo de PWTT.....</i>	<i>70</i>
<i>Figura 3.26: Fluxograma para cálculo de IPS. ....</i>	<i>72</i>
<i>Figura 4.1: Diagrama da distribuição de casos para a população avaliada. ....</i>	<i>77</i>
<i>Figura 4.2: Parâmetros da VFC ao longo do teste de inclinação de paciente com resposta negativa ao TI. ....</i>	<i>79</i>
<i>Figura 4.3: Parâmetros do VFC ao longo do teste de inclinação de paciente com rPOS. ....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 4.4: Espectro promediado da VFC durante fase de repouso de paciente rNEG.....</i>	<i>82</i>
<i>Figura 4.5: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação passiva de paciente com resposta negativa ao TI. ....</i>	<i>83</i>
<i>Figura 4.6: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação com TNG de paciente com resposta negativa ao TI.....</i>	<i>84</i>
<i>Figura 4.7: Espectro promediado da VFC durante fase de repouso de paciente rPOS. ....</i>	<i>85</i>
<i>Figura 4.8: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação passiva de paciente rPOS.....</i>	<i>86</i>
<i>Figura 4.9: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação com TNG de paciente rPOS.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 4.10: Comparação da potência na banda LF da VFC entre pacientes rNEG e rPOS para as três fases do TI. ....</i>	<i>89</i>
<i>Figura 4.11: Comparação da potência na banda HF da VFC entre pacientes rNEG e rPOS para as três fases do TI. ....</i>	<i>89</i>
<i>Figura 4.12: Comparação do BSV entre pacientes rNEG e rPOS para as três fases do TI. ....</i>	<i>90</i>
<i>Figura 4.13: Comparação da potência na banda LF da VFC para grupos S-MI e S-VD.....</i>	<i>91</i>
<i>Figura 4.14: Comparação da potência na banda HF da VFC para grupos S-MI e S-VD. ....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 4.15: Comparação do BSV para S-VD e S-MI. ....</i>	<i>92</i>



<i>Figura 4.16: Curvas de parâmetros obtidos para paciente rNEG durante TI.</i>	95
<i>Figura 4.17: Curvas de IPS para três pacientes com rNEG ao TI.</i>	96
<i>Figura 4.18: Curvas de parâmetros obtidos para paciente diagnosticado com S-VD durante TI.</i>	97
<i>Figura 4.19: Curvas de IPS para pacientes com S-VD durante TI.</i>	98
<i>Figura 4.20: Curvas de parâmetros obtidos para paciente diagnosticado com S-MI durante TI.</i>	99
<i>Figura 4.21: Curvas de IPS de três pacientes com S-MI durante TI.</i>	100
<i>Figura 4.22: Gráfico comportamental rNEG.</i>	101
<i>Figura 4.23: Gráfico comportamental rPOS.</i>	102
<i>Figura 4.24: Distribuição do IPS nos grupos rNEG, S-VD e S-MI.</i>	104
<i>Figura 4.25: Distribuição do IPS nos grupos rNEG e rPOS.</i>	105
<i>Figura 4.26: Gráfico de sensibilidade e especificidade e curva ROC.</i>	106
<i>Figura 4.27: Índice DIC para os valores de IPS.</i>	107
<i>Figura 4.28: Gráfico de desempenho do IPS.</i>	107
<i>Figura 4.29: Distribuição do IPS em função da duração do TI.</i>	108
<i>Figura 4.30: Gráfico com o tempo de predição da síncope.</i>	109
<i>Figura 4.31: Gráfico com o tempo de predição corrigido.</i>	110



## LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 4.1: Características físicas dos pacientes analisados.</i>	76
<i>Tabela 4.2: Variações no BSV nas fases do TI.</i>	88
<i>Tabela 4.3: Valores de IPS máximo de cada paciente registrados durante TI, e dados estatísticos por grupos (rNEG, S-VD e S-MI).</i>	104
<i>Tabela 4.4: IPS para os grupos rNEG e rPOS.</i>	105
<i>Tabela 4.5: Valores dos tempos de predição de síncope.</i>	109
<i>Tabela 4.6: Valores dos tempos de predição corrigidos.</i>	111



## Lista de Abreviaturas

BSV	Balanco Simpatovagal
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
DC	Débito Cardíaco
DFT	<i>Discrete Fourier Transform</i> - Transformada Discreta de Fourier
ECG	Eletrocardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> - Sociedade Européia de Cardiologia
FC	Frequência Cardíaca
Fc	Frequência de Corte
FPG	Fotopletismografia
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
FVP	Frequência da Ventilação Pulmonar
HF	<i>High Frequency</i> - Alta Frequência da VFC
HUTT	<i>Heap-Up Passive Tilt Test</i> - Teste de inclinação
IPS	Índice de Predição de Síncope
LF	<i>Low Frequency</i> - Baixa frequência da VFC
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistêmica

PIC	Pressão Intracraniana
PPC	Pressão de Perfusão Cerebral
PWTT	<i>Pulse Wave Transit Time</i> - Tempo de Transição da Onda de Pulso
rNEG	Resposta Negativa ao Teste de Inclinação
rPOS	Resposta Positiva ao Teste de Inclinação
RSR	Ritmo Sinusal Respiratório
RPT	Resistência Vascular Periférica Total
S-CI	Síncope Cardioinibitória
SISNEURO	Sistema para Investigação da Síndrome Neuromediada
S-MI	Síncope Mista
SNC	Sistema Nervoso Central
sps	<i>Sample per second</i> - amostras por segundo
S-VD	Síncope Vasodepressora
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TI	Teste de Inclinação
TNG	Nitroglicerina Sublingual
TWC	Transformada Wavelet Contínua
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

## 1. INTRODUÇÃO

---

Estima-se que 3% a 5% dos atendimentos de emergência devam-se a eventos relacionados à síncope, constituindo parcela de 1% a 6% das admissões em hospitais (Fitzpatrick, 1991b; Scarabelli, 2004; Moya, 2009). Isto gera, nos EUA, despesas com hospitalização da ordem de 2,4 bilhões de dólares por ano, com um custo médio de U\$ 5,400.00 por hospitalização (Sun, 2005; Kessler, 2010).

A incidência cumulativa da síncope na população geral permanece incerta (Ganzeboom, 2006). Contudo, há estudos que estimam estar entre 17% e 39% da população geral (Savage, 1985; Soteriades, 2002; Colman, 2004; Alsheklee, 2009). Estima-se que uma a cada duas pessoas apresentará síncope (mesmo que benigna) em algum momento da vida (Benditt, 2003; Petkar, 2006). Após um primeiro evento de síncope, as chances de ocorrer um segundo episódio são de 62%. Após o segundo, o risco de um terceiro evento aumenta para 77% (Ganzeboom, 2006).

As atuais estratégias para o diagnóstico da síncope variam entre hospitais e entre médicos (Brignole, 2006). A avaliação e o tratamento da síncope são ainda baseados em uma compreensão incompleta da fisiopatologia envolvida, implicando, por vezes, em realização de exames não padronizados e diagnósticos incapazes de determinar a origem da síncope (Moya, 2009). Segundo Scarabelli *et al.* (2004), um maior número de testes clínicos controlados e randomizados são necessários para avaliar a eficácia das estratégias de tratamento utilizadas atualmente.

Embora ainda não exista um padrão ouro para o diagnóstico, o teste de inclinação é o mais utilizado. O teste de inclinação induz o paciente a reproduzir a síncope de forma assistida, enquanto são monitorados e registrados, os sinais de ECG (morfologia e frequência cardíaca) e pressão arterial sistêmica (PAS). Segundo a diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia (Moya, 2009), o diagnóstico é realizado com base no padrão de resposta observado nestes sinais (classificação VASIS - Sutton, 1992 *apud* Brignole, 2000).

Por ser ocasionada por diferentes fatores, a síncope tem sido foco de diversas investigações. Embora não empregados na prática clínica, a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sinais

de pressão arterial, batimento a batimento, vêm sendo apontados como marcadores promissores para caracterizar as respostas do sistema nervoso autônomo e balanço simpátovagal durante o teste de inclinação (Pagani, 1986; Wecht, 2003; Pozza, 2005; Faes, 2006).

A identificação de alterações no comportamento do controle autônomo e da hemodinâmica do paciente pode auxiliar a detectar a iminência da síncope durante o teste de inclinação e elucidar os mecanismos que a desencadeiam. Tal identificação pode permitir que a mesma seja revertida, reduzindo o mal-estar do paciente e os riscos envolvidos no teste de inclinação.

## **1.1. Objetivos**

Este trabalho objetivou o registro e o estudo de sinais fisiológicos obtidos durante testes de inclinação para investigar os mecanismos da síncope reflexa. Este estudo compreende a aplicação de técnicas de processamento digital aos sinais fisiológicos, visando obter parâmetros quantitativos que possam auxiliar o médico no diagnóstico da síncope, contribuindo assim, para a formulação de estratégias mais eficazes de tratamento.

### **1.1.1. Objetivos Específicos**

Para atingir o objetivo geral, estabeleceu-se os seguintes objetivos específicos:

- 1** - Desenvolver um sistema para a aquisição de sinais fisiológicos durante o teste de inclinação (TI) em pacientes com síncope reflexa e com resposta negativa ao TI.
- 2** - Obter aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CEPSH) (Apêndice A) e coletar dados e sinais dos pacientes com o auxílio de profissionais da área médica utilizando o sistema desenvolvido para constituir banco de dados necessário ao estudo.
- 3** - Investigar os sinais registrados durante o teste de inclinação correlacionando com o quadro de síncope; ou seja, com a condição que a induz, os sintomas observados pelo médico e os pródromos (sintomas



premonitórios) relatados pelo paciente.

**4 -** Analisar os sinais registrados, utilizando técnicas de processamento de sinais, avaliando diferentes parâmetros quantitativos que possam identificar alterações do controle autônomo.

**5 -** Propor e avaliar um algoritmo para auxiliar a identificar a iminência da síncope.

## **1.2. Justificativas**

Os mecanismos fisiológicos envolvidos na síncope não se encontram completamente elucidados (Capítulo 2). Há divergência em relação aos protocolos utilizados para diagnosticar pacientes com suspeita de síncope, e até mesmo, em relação à nomenclatura utilizada. Muitos casos são classificados como “síncope de origem indeterminada”.

Usualmente, após exames clínicos, faz-se uso do teste de inclinação para auxiliar o diagnóstico da síncope. Durante o teste de inclinação, o médico procede a inspeção visual do ECG (morfologia do traçado e variabilidade da frequência cardíaca) e das variações da pressão arterial sistêmica (PAS).

No entanto, não existe sistema comercial para a aquisição conjunta dos sinais fisiológicos que se julga importante para esta investigação. A utilização de vários equipamentos comerciais pode comprometer a sincronização dos sinais que se deseja registrar. Além disto, a necessidade de ajuste de vários equipamentos pelo operador durante o teste de inclinação pode inviabilizar a aquisição dos dados. Assim, um sistema foi desenvolvido para a aquisição de diferentes sinais durante o teste de inclinação de pacientes com síncope para a obtenção de um banco de dados que permitiu realizar a investigação proposta. O sistema permite que toda a aquisição seja monitorada em tempo real no computador, possibilitando a configuração do sistema a partir de uma única interface.

O registro de diferentes sinais fisiológicos a partir do estado de repouso do paciente (estado basal, com sinais estáveis) até o momento de ocorrência da síncope fornece subsídios para o estudo dos mecanismos envolvidos. A obtenção de parâmetros que evidenciem a iminência da síncope evitaria a necessidade de expor o paciente à sua

consumação. Deve-se salientar que os sintomas envolvidos são reportados como bastante desconfortáveis, podendo trazer riscos para o paciente.

Portanto, são necessárias investigações adicionais dos mecanismos envolvidos na deflagração da síncope e a obtenção de parâmetros quantitativos que contribuam para subsidiar o diagnóstico, auxiliando na escolha da melhor terapêutica.

### **1.3. Estrutura da Tese**

Este primeiro capítulo apresenta o tema investigado, o objetivo geral do trabalho, os objetivos específicos e as justificativas para a investigação proposta.

O segundo capítulo contém a fundamentação teórica dos mecanismos fisiológicos envolvidos na síncope, como também, apresenta técnicas para análise dos sinais fisiológicos de relevância para este trabalho.

A metodologia adotada está no terceiro capítulo, descrevendo as etapas de implementação do sistema de registro, o protocolo de coleta de dados e a metodologia de análise dos sinais.

Os resultados obtidos estão no quarto capítulo. Os dados obtidos foram agrupados conforme o tipo de síncope, sendo então analisados no domínio da frequência, tempo-frequência e no domínio do tempo.

Discussão da metodologia adotada e dos resultados obtidos encontra-se no quinto capítulo.

O sexto e último capítulo expõe as considerações finais sobre as contribuições do trabalho e propostas de trabalhos futuros.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO

---

Este capítulo aborda aspectos fisiológicos e fisiopatológicos necessários à compreensão do problema a ser investigado. Descreve também, a síncope e os procedimentos para diagnóstico com ênfase no teste de inclinação durante o qual foram realizadas as coletas de dados que propiciaram o desenvolvimento da pesquisa. Aborda ainda, os mecanismos fisiológicos envolvidos e os sinais investigados para monitorar tais mecanismos. Por fim, são descritas as técnicas de classificação e de análise dos sinais registrados.

### 2.1. Síncope

A síncope é definida como a perda súbita e transitória da consciência, ocasionando a perda do tônus muscular (postural) devido a uma hipoperfusão cerebral global e transiente (Lempert, 1994; Brignole, 2001). Trata-se de um sintoma transiente e não de uma doença, apresentando recuperação espontânea e sem sequelas diretas (Jhanjee, 2006; Moya, 2009). Assim, o termo “síncope” só pode ser utilizado quando a perda de consciência se deve à hipoperfusão cerebral. Caso haja a possibilidade de outra causa, emprega-se somente a expressão “perda transitória de consciência” (Moya, 2009).

O termo pré-síncope refere-se à condição na qual há iminência da síncope, sendo os sintomas associados (relativamente não específicos): vertigem, náusea, transpiração, palidez, fraqueza e perturbação visual. A duração média da síncope é de doze segundos (Moya, 2009), podendo, raramente, se estender por alguns minutos.

Considerada como benigna, a síncope vasovagal, a mais comum (Moya, 2009), ocorre devido a uma resposta anormal, ou exagerada, do sistema autônomo a diferentes estímulos. Seus mecanismos não são totalmente compreendidos, envolvendo mudanças reflexo-mediadas da frequência cardíaca e/ou do tônus vascular.

Mesmo nos casos benignos de síncope, as consequências podem ser graves, especialmente para idosos, em decorrência de quedas e traumatismos. Considera-se também, o perigo do episódio ocorrer durante uma atividade crítica (prática de esporte, pilotagem, operação de maquinário pesado e outras). Acarreta, portanto, consequências

econômicas para a sociedade e a queda da qualidade de vida para o paciente (Sun, 2005; Sorajja, 2009).

Estudos constataram que a maioria destes pacientes recupera-se ao longo do tempo de forma espontânea. No entanto, um número significativo de pacientes continuará a ter episódios intoleráveis e frequentes de síncope. Para estes pacientes, embora a síncope tenha pequeno impacto sobre a mortalidade, trará uma grande influência sobre a morbidade, a vida profissional e a qualidade de vida. A pesquisa dos mecanismos fisiológicos que a geram pode proporcionar a indicação de terapias mais efetivas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

O primeiro estudo que avaliou a qualidade de vida em pacientes com síncope recorrente foi relatado por Linzer *et al.* (1994). Embora este estudo tenha sido realizado em uma população selecionada, mostrou que o papel social do indivíduo pode ser severamente comprometido pela síncope (com um grau de comprometimento semelhante ao relatado em outras doenças crônicas) e que a síncope leva a comprometimento psicossocial significativamente maior do que o físico.

Uma queda de 20% na oxigenação cerebral causa perda de consciência. A interrupção do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) por cerca de 6 a 8 segundos é o suficiente para causar a perda de consciência. Diversos fatores podem vir a contribuir para tal. O envelhecimento está associado à diminuição do FSC. Há doenças que comprometem a regulação do FSC, como por exemplo, a hipertensão e diabetes. A concentração excessiva de sangue nas extremidades do corpo predispõe à síncope.

A integridade dos mecanismos de controle do FSC é crucial para manter a adequada oxigenação do sistema nervoso central, viabilizando a manutenção da consciência e do tônus muscular. A capacidade autorregulatória cerebrovascular, através de vasoconstrição e vasodilatação, permite que o FSC se mantenha estável mesmo com uma considerável variação na pressão arterial média (PAM). Experiências com o teste de inclinação mostram que a síncope está associada a uma redução de 60 mmHg na pressão sistólica. Portanto, dentro de uma dada faixa de variação da PAM, o FSC mantém-se constante. Contudo, perturbações ou falhas no sistema de autorregulação podem ocorrer, acarretando hipoperfusão cerebral que resulta na síncope.

A próxima seção aborda como a atuação do sistema de autorregulação mantém o FSC evitando possíveis falhas deste mecanismo.

## 2.2. Classificação das Síncopes

A síncope é um sintoma, não uma doença, sendo classificada de acordo com a sua origem (Scaribelli, 2004). A resposta a um estímulo conhecido, como uma mudança postural, fornece informações a respeito dos mecanismos envolvidos, auxiliando na classificação da origem da síncope. Contudo, mesmo em publicações recentes, há divergências quanto à sua classificação e terminologia (Scaribelli, 2004; Brignole, 2004; Hadjikoutisa, 2004; Jhanjee, 2006). Por uma questão de padronização, o presente trabalho segue as definições e diretrizes da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC - *European Society of Cardiology*) presentes no *Guideline on Management of Syncope* que foi inicialmente publicado em 2001 (Brignole, 2001), tendo sido atualizado em 2004 (Brignole, 2004), e em 2009 (Moya, 2009). Tais diretrizes são um esforço para padronizar a terminologia adotada, os testes clínicos com maior potencial e menor custo para a avaliação do paciente com síncope, bem como, otimizar o tratamento (Benditt, 1996; Jhanjee, 2006).

No Brasil é utilizado protocolo similar ao da Sociedade Européia de Cardiologia (Moya, 2009), conforme descrito nas diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas publicado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Scanavacca, 2002).

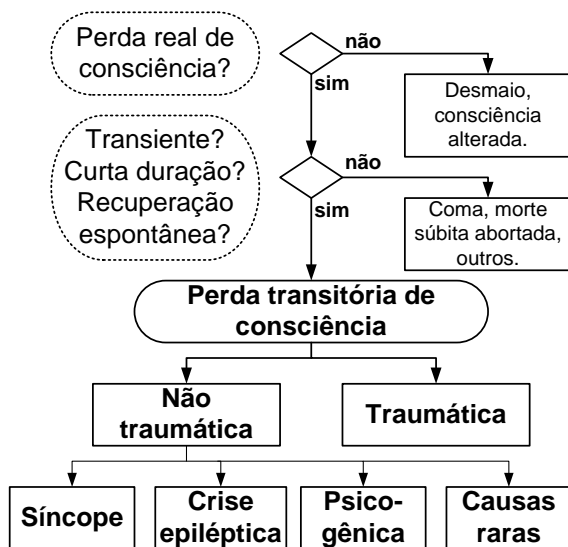
A perda transiente de consciência, real ou aparente, pode estar associada a eventos “não sincopais”. Assim, a síncope é diferenciada em relação a estes eventos conforme esquema mostrado na Figura 2.1. Entre os eventos considerados não sincopais com perda parcial ou completa na consciência, tem-se desordens metabólicas, hipoglicemia, hiperventilação com hipocapnia, intoxicações, epilepsia, entre outras (Moya, 2009).

De acordo com as definições da ESC, a síncope é classificada conforme sua causa: reflexa, hipotensão ortostática, arritmias cardíacas como causa primária, doença cardíaca estrutural ou cardiopulmonar e cerebrovascular (Moya, 2009; Hadjikoutisa, 2004).

**1 - Reflexa ou neuromediada:** É a causa mais comum de síncope (Emkanjoo, 2007), sendo também denominada de síncope vasovagal ou síncope neurocardiogênica (Oribe, 1997; Scarabelli, 2004).

Caracteriza-se pela resposta exacerbada do sistema nervoso central (SNC) a sinais aferentes e/ou eferentes. Os sinais aferentes são mais frequentes, podendo ser oriundos do sistema geniturinário,

gastrointestinal ou respiratório, além das carótidas e coração (Pimenta, 1999). Assim, a síncope reflexa está associada a uma resposta a eventos desencadeantes (*triggers*) que resultam em vasodilatação e bradicardia. Estes fatores contribuem de forma diferenciada, podendo ocasionar a hipotensão sistêmica e/ou cerebral. Os eventos desencadeantes podem variar entre pacientes.



**Figura 2.1: Fluxograma de classificação da síncope.**

Fluxograma de classificação do evento de perda súbita e transitória da consciência como síncope (adaptado de Moya, 2009).

Síncope reflexa refere-se a um grupo heterogêneo de condições nas quais reflexos cardiovasculares ficam desajustados frente a um estímulo (*trigger*), resultando em vasodilatação e/ou bradicardia que implica em queda na PAS, acarretando hipoperfusão cerebral global (Moya, 2009).

A síncope reflexa é usualmente classificada com base na atuação simpática e parassimpática. Utiliza-se o termo “vasodepressora” quando a hipotensão se deve, predominantemente, ao tônus vasomotor (inibição simpática). Se há predomínio de bradicardia e/ou assistolia, utiliza-se o termo “cardioinibitória” (atuação parassimpática exarcebada). O termo “mista” é adotado quando ambos os mecanismos estão presentes.

Pode ser ainda, sub-classificada em função do estímulo desencadeante (*trigger*): síndrome do seio carotídeo, situacional e vasovagal.

A síndrome do seio carotídeo está relacionada à manipulação mecânica acidental do seio carotídeo e, desta forma, pode ser reproduzida pela massagem (estimulação) dos barorreceptores contidos no seio carotídeo.

A síncope situacional está associada a cenários específicos que a desencadeiam, como por exemplo, tosse, micção, hemorragia aguda/grave, pós-refeição, pós-exercício, levantamento de peso e estimulação gastrointestinal.

A síncope vasovagal é mediada pelo estresse emocional ou ortostático. Na síncope vasovagal, pode haver a participação de vários órgãos para compor o gatilho que gera a resposta do SNC, produzindo hipotensão e, frequentemente, bradicardia. O pródromo tem duração de um a cinco minutos, com recuperação em poucos segundos, desde que não haja traumas na cabeça devido à queda. Durante o período de inconsciência, observa-se palidez, suor e pele fria. É comum o paciente sentir fadiga por alguns minutos ou mesmo, por horas, após a recuperação da consciência. Pacientes com síncope cardíaca, ao contrário, recuperam-se completamente logo após o evento sincopal. Os mecanismos relacionados à síncope vasovagal compreendem a estimulação vagal do coração e a inibição do influxo simpático para o leito vascular. A consequência é uma desaceleração cardíaca e vasodilatação arteriolar inapropriadas, resultando na hipotensão arterial que ocasiona a falência dos mecanismos cardiovasculares reflexos compensatórios para a manutenção do débito cardíaco e da perfusão sistêmica e cerebral, resultando no quadro da síncope (Hachul, 1999).

Há ainda ocorrências não clássicas da síncope reflexa, onde não há pródromo (sintomas premonitórios) e o evento desencadeante não é claro, demandando exames detalhados, como o teste de inclinação (seção 2.3.1).

**2 - Hipotensão ortostática (síncope ortostática):** Ocorre quando o sistema nervoso não atua em resposta à mudanças de postura ou quando não é capaz de manter a pressão sanguínea devido à redução no volume sanguíneo circulante. Pode manifestar-se alguns segundos ou mesmo minutos após a mudança postural. A frequência cardíaca não se altera apesar da queda de pressão sanguínea, não havendo suor, como ocorre na síncope reflexa.

Deve ser observado que a síncope vasovagal pode também ocorrer devido à mudança de postura (exemplo: levantar-se, geralmente ao acordar ou após refeição).

**3 - Cardíaca:** É a segunda causa mais comum de síncope, sendo resultante de doenças relacionadas à estrutura cardíaca, ou arritmias.

Quando a causa primária da síncope está relacionada a arritmias cardíacas, estas podem provocar redução do débito cardíaco, resultando na perda de consciência com curto período de pródromo. Contudo, a recuperação é mais rápida do que no caso da síncope reflexa.

Doenças estruturais do coração podem causar síncope quando a demanda de oxigênio não é suprida em função da incapacidade do coração de bombear maior volume de sangue.

Alguns autores acrescentam ainda, a síncope relacionada a distúrbios psiquiátricos, síncope cerebrovascular e síncope de origem indeterminada (Andrighetto, 1999).

A partir da definição da origem da síncope é que se busca o tratamento adequado, sendo que tal definição é realizada a partir das etapas sucintamente descritas na próxima seção.

## 2.3. Diagnóstico da Síncope

O diagnóstico e tratamento de paciente com síncope é abordado de forma sucinta, haja vista que o objetivo é apenas suprir informações que possibilitem esclarecer a escolha das ferramentas de engenharia na fase de investigação e estudo do tema.

Devido ao grande número de possíveis causas de síncope, inicialmente busca-se distinguir as síncopes benignas (vasovagal) daquelas que representam risco potencial à vida (cardíaca). Trabalhos mostram que ainda há casos onde pacientes com síncope são tratados como epiléticos devido a diagnóstico errôneo (Hadjikoutisa, 2004).

A maior limitação para a classificação da síncope é a possibilidade de mais de um fator fisiopatológico contribuir para os sintomas (Moya, 2009). Várias doenças podem afetar o funcionamento dos mecanismos envolvidos na autorregulação do FSC, deflagrando a síncope.

O exame inicial utiliza o histórico médico, massagem do sinus carotídeo, monitoração de ECG, sendo comum, solicitar que o paciente fique sentado e, posteriormente, em pé, analisando a pressão arterial, a



frequência e o ritmo cardíaco.

O histórico objetiva estabelecer os fatores precipitantes da síncope, o pródromo (sintomas premonitórios), as características do episódio e os sintomas que se seguem à recuperação. É importante o relato de testemunha do acometimento da síncope com relação ao antes, ao durante e ao pós. Decisões baseadas unicamente na história clínica e na resposta à massagem da carótida são apontadas como questionáveis (Kulakowski, 2005; Bomfim, 2004).

O ECG, nesta fase, auxilia a identificação de arritmias que geram síncope. É sempre analisado, devido ao seu baixo custo, não oferecer risco e nem desconforto ao paciente.

Podem também ser utilizados o exame de ECG de 24 horas e a ecocardiografia para identificar a existência de problemas estruturais cardíacos. Em caso positivo, adota-se tratamento específico para a síncope cardíaca.

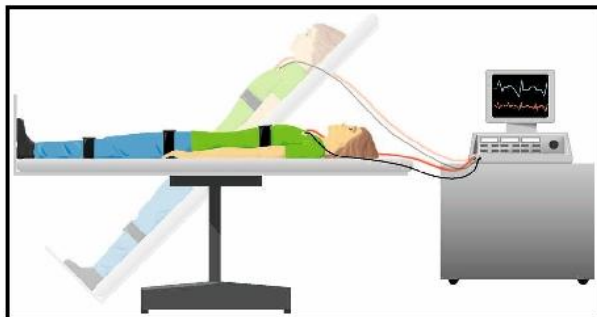
Caso não seja identificado problema estrutural, e os episódios de síncope sejam recorrentes ou severos, utiliza-se o teste de inclinação para provocar a síncope de forma assistida. Objetiva-se assim, uma investigação mais detalhada durante o evento sincopal (Hadjikoutisa, 2004).

Ressalta-se que somente quando a causa da síncope não é diagnosticada a partir dos exames mencionados é que se realiza o teste de inclinação, descrito na próxima seção.

### **2.3.1. Teste de Inclinação**

O teste de inclinação (TI) é conhecido na literatura internacional como *head-up passive tilt test* (HUTT), ou simplesmente, *tilt test*. Este teste produz estresse postural capaz de levar indivíduos propensos a manifestarem a síncope. Assim, os mecanismos envolvidos podem ser analisados. Para realização do TI, utiliza-se um leito com liberdade de inclinação. Este leito possui base de sustentação para os pés e cintos para suportar o paciente quando a síncope é deflagrada. Os sinais de PAS e frequência cardíaca são monitorados durante o procedimento.

Com utilização clínica a partir de 1986, o TI provoca a síncope de forma assistida, representando um importante recurso para o diagnóstico médico e um valioso instrumento de suporte à pesquisa (Mallet, 1999). A Figura 2.2 esboça a estrutura utilizada para realizar o TI (Schonbeck, 2006).



**Figura 2.2: Teste de inclinação.**

Estrutura utilizada para realização do teste de inclinação ortostática. O leito tem liberdade de inclinação e suporte para o paciente. Durante o TI, o paciente tem seus sinais de ECG e PAS monitorados continuamente sob supervisão médica (adaptado de Schonbeck, 2006).

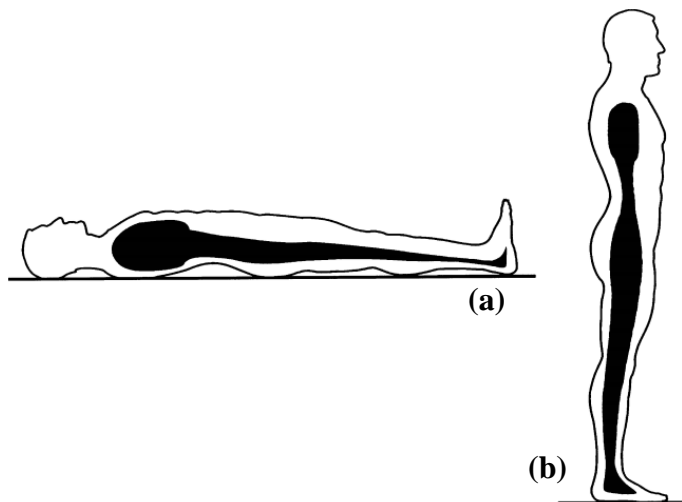
O estresse postural é produzido pela mudança passiva do paciente de decúbito dorsal para a posição de semiortostatismo (Figura 2.2), ocasionando hipoperfusão cerebral nos indivíduos propensos. A Figura 2.3 esboça o roubo vascular decorrente do estresse ortostático provocado pelo TI.

A síncope pode ser precedida por sintomas premonitórios que são desagradáveis para o paciente, tais como náusea, transpiração, palidez, fraqueza e perturbação visual.

A consumação da síncope não é suficiente para caracterizar o seu tipo, pois a síncope é uma condição clínica a que todo ser humano é vulnerável. Estudos indicam que 7% dos pacientes saudáveis e sem histórico de síncope podem reproduzir os sintomas durante o TI (Fitzpatrick 1991a e 1991b; Benditt 1996).

Em geral, a manifestação de reações vasovagais ocorre três minutos (ou menos) após o paciente ser levado à posição de semiortostatismo. A síncope dura de 5 a 22 segundos, podendo, raramente, se estender por alguns minutos. Sua duração média é de doze segundos (Moya, 2009).

Além de subsidiar o médico para que este efetue o diagnóstico e tratamento, o TI permite que o paciente passe a reconhecer o pródromo. Assim, o paciente pode mudar de postura ou efetuar manobras de proteção durante a fase de pré-síncope para evitar a sua consumação e riscos de trauma por queda.



**Figura 2.3: Roubo vascular.**

Posição supina, ou decúbito dorsal (a) na qual se observa a distribuição de volume sanguíneo representado em preto. Já na posição ortostática (b), observa-se maior volume nos membros inferiores, sendo denominado roubo vascular devido à força gravitacional (adaptado de Benditt, 2006).

Além de seu emprego no diagnóstico, o TI pode também ser utilizado para avaliar a terapêutica. Estudos recentes sugerem seu uso para o treinamento de pacientes com síncope confirmada (*tilt training*) (Ector, 1998; Verheyden, 2008).

Embora o TI seja frequentemente utilizado para a investigação diagnóstica da síncope, não existem dispositivos projetados especificamente para a avaliação de parâmetros fisiológicos durante sua ocorrência, demandando o emprego de equipamentos de uso genérico para monitoração dos sinais (Guimarães, 2002). Isto dificulta a análise destes dados, principalmente, em pesquisas.

Em pacientes com síncope, o TI reduz o retorno venoso, há queda do tônus simpático (vasodilatação) e aumento no tônus vagal (bradicardia). Estes fatores produzem a queda brusca da pressão sanguínea ou da taxa de batimentos cardíacos ou ainda, ambos. Desta maneira, é possível reproduzir a síncope numa parcela significativa de pacientes portadores de disautonomia ou resposta vasovagal exacerbada

que resultam em eventos sincopais, propiciando a realização do diagnóstico e a classificação do mecanismo fisiopatológico.

Embora não frequente, há relatos de ocorrência de parada cardíaca durante a realização do TI. Isto faz com que algumas clínicas o interrompam antes da síncope ser consumada. Embora tal prática seja uma forma de preservar o paciente, a interrupção prematura é desaconselhada, pois pode comprometer o resultado do TI.

A dificuldade em estabelecer a especificidade e sensibilidade para o TI deve-se a ausência de um padrão ouro; não há um exame que estabeleça com certeza o diagnóstico da síncope reflexa (Bomfim, 2004). O TI é o mais indicado para confirmar a suspeita de diagnóstico, uma vez que a especificidade é melhor que a sensibilidade (Bomfim, 2004). Estudos sugerem que a especificidade esteja entre 80% e 90% (Benditt, 1996).

O TI auxilia a elucidar a causa da síncope quando esta não se deve a doenças cardíacas. Se a causa não for identificada com os testes descritos, pseudossíncope psicogênica deve ser considerada.

O TI também é útil quando há a necessidade de documentar pericialmente a causa da síncope por motivos ocupacionais.

O TI é contraindicado em pacientes que tenham problemas estruturais no coração que podem ser identificados com ecocardiografia. São estes: estenose aórtica severa, cardiomiopatia obstrutiva, estenose mitral importante e obstrução coronária crítica (Grupi, 1999). Não é também indicado: nos casos em que o evento sincopal é raro, com baixos riscos de lesões físicas; nos casos em que há indícios de síncope vasovagal ou causa específica esclarecida na qual a informação fornecida pelo TI não traga mudanças na conduta terapêutica. Para pacientes acima de 55 anos, o teste de esforço deve ser realizado antes do TI; teste de gravidez deve ser realizado em mulheres no período fértil.

O TI é considerado um procedimento seguro, onde a taxa de complicações é muito baixa. Embora assistolia de até 73 segundos tenha sido reportada (Moya, 2009), esta não é considerada uma complicação quando ocorre como resposta positiva ao final do TI. O rápido retorno à posição supina tão logo a síncope ocorra é, em geral, suficiente para prevenir ou limitar as suas consequências. A indução de fibrilação atrial pode ocorrer durante ou após a positivação do TI, mas é, geralmente, auto limitante (Moya, 2009). Assim, manobras de reanimação são raramente necessárias.

A próxima seção descreve o protocolo utilizado no TI.

### 2.3.2. Protocolos Para o Teste de Inclinação

Não há um protocolo universalmente aceito, porém a maioria dos autores pesquisados segue procedimento similar ao descrito pela Sociedade Européia de Cardiologia (ESC - *European Society of Cardiology* - Moya, 2009). As principais controvérsias são: a inclinação da mesa, o tempo de permanência do paciente nas posições de decúbito e semiortostática, e o uso de provocação farmacológica para aumentar a sensibilidade do teste.

O TI pode ser realizado sem ou com provocação farmacológica. Tanto o ângulo de inclinação, quanto a utilização de fármacos afetam a sensibilidade e especificidade do teste; por este motivo, há divergência entre autores. Bomfim *et al.* (2004) afirmam que a especificidade é reduzida com o aumento da sensibilidade por meio de fármacos.

Segundo orientações da ESC, antes do TI, o paciente deve permanecer em jejum oral por um período mínimo de seis horas, sendo adequadamente hidratado. Todas as medicações não essenciais devem ser interrompidas após consentimento médico. Indica-se realizar o TI em ambiente calmo e com temperatura controlada, utilizando leito que permita mudanças rápidas e suaves de inclinação.

Após manter o paciente em decúbito dorsal por 30 minutos, este é conduzido à posição semiortostática (inclinação de 60° a 70°) pelo máximo período de 45 minutos. É solicitado ao paciente que relate qualquer sintoma (Hadjikoutisa, 2004). O paciente deve ser fixado no leito para evitar queda devido à perda de tônus postural decorrente da síncope (suporte para os pés e cintos de segurança). A ESC sugere a monitoração contínua da PAS e da frequência cardíaca. Tais parâmetros são necessários para o diagnóstico do tipo de síncope (seção 2.2.3). Pode-se, a critério do médico, fazer uso de provocação farmacológica para precipitar a síncope e aumentar a sensibilidade do TI. Geralmente, são utilizados isoproterenol ou nitroglicerina sublingual (TNG - nome genérico).

O tempo de permanência em posição semiortostática originalmente proposto por Fitzpatrick *et al.* (1991a) é aceito como referência e citado em trabalhos mais recentes (Bomfim, 2004; Moya, 2009). Estes autores sugerem um tempo médio de positividade do exame de 24 minutos. Contudo, baseado na média acrescida de dois desvios padrão, sugere-se o máximo período de 45 minutos para exames sem provocação farmacológica para inclinação superior a 60° (Bomfim, 2004).

Recomenda-se inclinação ortostática entre 60° e 80°. Ângulos pouco acentuados, entre 30° e 45°, causam um menor desconforto para o paciente, porém diminuem a sensibilidade do teste. Estudos demonstram que ângulos superiores a 80° não levam a aumento significativo no estresse postural. Todo o procedimento deve ter supervisão médica (Zaidi, 2000; Scanavacca, 2002; Guimarães, 2002).

Para monitoração, indica-se a aquisição contínua do sinal eletrocardiográfico e a aferição não invasiva da pressão arterial sistêmica (PAS). É desaconselhado monitorar a pressão de forma invasiva, pois um sistema invasivo poderia alterar a resposta ao teste. Desta forma, opta-se pela monitoração da pressão através de fotopletismografia (FPG) (medidas batimento a batimento) ou sistema oscilométrico (medidas em intervalos de um minuto) (Moya, 2009).

O sinal fotopletismográfico possui elevada correlação com a pressão sanguínea (Shelley, 2006; Allen, 2007). Contudo, quando o paciente apresenta baixo fluxo periférico (pacientes com problemas circulatórios ou pacientes pediátricos), o sinal fotopletismográfico é degradado, fazendo-se necessário utilizar outras técnicas para registrar a pressão.

O método oscilométrico é o mais utilizado por possuir menor custo, sem as limitações da fotoplestimografia.

No Brasil, a presença do médico durante todo o TI é obrigatória, e deve estar disponível material para acesso venoso, medicamentos (por exemplo, atropina) e cardioversor (Bomfim, 2004).

Durante o TI, é solicitado ao paciente que relate qualquer sintoma. Caso a síncope ocorra, retorna-se o paciente à posição supina. Após 45 minutos sem a manifestação da síncope ou sintomas de pré-síncope, o paciente é recolocado na posição supina e considera-se o TI como negativo; ou seja, o paciente tem boa tolerância ao ortostatismo prolongado.

Há médicos que retornam o paciente à posição supina nos primeiros sintomas de pré-síncope. Assim, os sinais monitorados e os pródromos relatados forneceriam indícios da causa da síncope sem que esta fosse deflagrada. Ressalta-se que autores questionam esta interrupção, pois poderia estar sendo desconsiderada uma resposta do sistema cardiovascular capaz de reverter o quadro, evitando a síncope (resposta cardioinibitória). O contra-argumento é que o desencadeamento da síncope não influenciaria o diagnóstico, pois uma reação cardioinibitória seria evidenciada antes da sua ocorrência (Bomfim, 2004).

O TI é considerado como o exame mais próximo de um padrão ouro para o diagnóstico da síncope. Devido à ausência de um padrão ouro, não há como confrontar os resultados obtidos pelo TI, inviabilizando a obtenção de sua sensibilidade e especificidade. É possível estimar a especificidade baseado na presença de sintomas compatíveis. A sensibilidade é considerada uma questão mais complexa, pois o uso de fármacos para aumentá-la reduz a especificidade (Bomfim, 2004).

A reprodutibilidade do TI tem sido questionada. Exame inicialmente negativo apresenta boa reprodutibilidade; já exame com resposta inicial positiva pode apresentar resposta negativa num segundo ou terceiro exame. Dos pacientes com resposta inicial positiva, apenas 62% voltam a apresentar síncope em um segundo exame. Isto pode estar relacionado à adaptação do organismo, promovendo a sua aplicação terapêutica. O *tilt training* deve-se a estudos que mostram que o paciente apresenta menor incidência de síncope a partir do exercício contínuo de mudança postural.

A análise dos diversos protocolos empregados e a análise dos sinais adquiridos de diversos pacientes com síncope possibilita a pesquisa da fisiopatologia da síncope. Há indícios de mecanismos envolvidos que até então não foram explicados (Bomfim, 2004). Ainda existem diversos questionamentos, como o caso da síncope reflexa deflagrada por um estímulo adrenérgico inadequado em pacientes com coração transplantado (Bomfim, 2004).

Somente com a continuidade das pesquisas e com a análise dos diversos mecanismos fisiológicos envolvidos é que será possível obter uma melhor compreensão da fisiopatologia da síncope de modo a se determinar as opções mais eficazes de tratamento.

A próxima seção apresenta os padrões de resposta ao TI.

### **2.3.3. Classificação da Síncope com Base nos Padrões de Resposta ao Teste de Inclinação**

Através do TI, obtém-se a resposta hemodinâmica frente à variação ortostática. Baseado nestes padrões de resposta, classifica-se a síncope reflexa como: mista (S-MI), cardioinibitória (S-CI) e vasodepressora (S-VD).

**1. Tipo 1 – Mista:** A frequência cardíaca pode se elevar inicialmente,

mas cai no momento da síncope. Contudo, a frequência ventricular não fica abaixo de 40 bpm ou ainda, cai abaixo de 40 bpm, mas não por mais de 10 segundos. Não ocorre assistolia ou ocorre por período inferior a 3 segundos. A PAS cai antes da queda da frequência cardíaca.

**2. Tipo 2A – Cardioinibitória sem assistolia:** A frequência cardíaca ventricular cai abaixo dos 40 bpm por mais de 10 segundos, mas a assistolia não é superior a 3 segundos. A PAS diminui antes da queda na frequência cardíaca.

**3. Tipo 2B – Cardioinibitória com assistolia:** Assistolia ocorre por mais de 3 segundos e a queda da PAS ocorre concomitantemente ou antes da redução na frequência cardíaca.

**4. Tipo 3 – Vasodepressora:** A frequência cardíaca não se reduz em mais de 10% de seu pico no momento da síncope.

**5. Exceção 1: Disautonomia (*chronotropic incompetence*).** Não há aumento significativo na frequência cardíaca, ou seja, não é superior a 110% em relação à fase anterior ao TI. Observa-se um declínio paralelo e gradual das pressões sistólica e diastólica, chegando à hipotensão (Bomfim, 2004).

**6. Exceção 2:** Na síndrome da taquicardia postural ortostática, ocorre um aumento excessivo na frequência cardíaca (*i.e.* frequência acima de 130 bpm) tanto no início da fase em posição semiortostática até a fase inicial da manifestação da síncope.

Estudos sugerem que o momento de interrupção do TI pode influenciar no padrão de resposta (Brignole, 2000). Assim, alguns autores ressaltam como necessário (Moya, 2009) interromper o TI somente no exato momento em que ocorre a perda de consciência e de tônus postural. Segundo estes autores, uma interrupção prematura poderia sobre-estimar a resposta cardioinibitória (ou vasovagal). Contudo, não há consenso nesta questão, levando muitos profissionais a interromper o TI baseado nas variações na PAS e FC acompanhada de sintomas, considerando desnecessário deflagrar a síncope pelo fato de expor o paciente às consequências de uma perda de consciência prolongada (Moya, 2009).



## **2.4. Mecanismos Envolvidos**

O estresse ortostático provocado pelo TI (seção 2.3) evidencia os mecanismos fisiológicos envolvidos nos eventos que desencadeiam a síncope. Nesta seção, os mecanismos de maior relevância para esta investigação são descritos.

### **2.4.1. Autorregulação da Pressão de Perfusão Cerebral e do Fluxo Sanguíneo Cerebral**

Dois terços do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) derivam das duas artérias carótidas internas e o restante, das duas artérias vertebrais (Guyton, 2006). O cérebro recebe cerca de 15% do débito cardíaco e responde por, aproximadamente, 20% do consumo de oxigênio, quando em repouso. O aumento no metabolismo cerebral acarreta aumento do FSC. Alterações na pressão parcial de gás carbônico ( $\text{paCO}_2$ ) e de oxigênio ( $\text{paO}_2$ ) influenciam o FSC. A redução da  $\text{paO}_2$  provoca vasodilatação, aumentando o FSC. Quando a  $\text{paO}_2$  atinge cerca de 25 mmHg, o fluxo pode sofrer um incremento de até 300% (Andrade, 2002; Giugno, 2003).

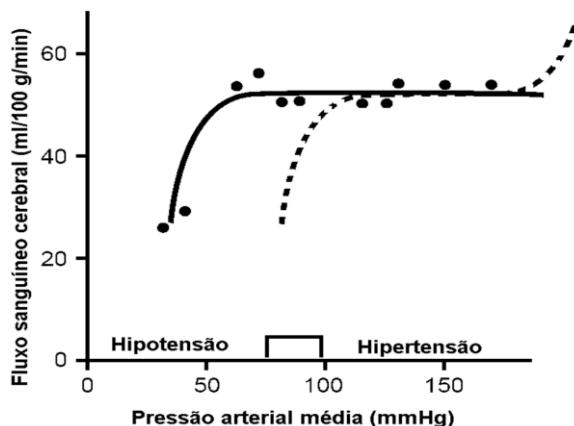
O FSC é diretamente proporcional à pressão de perfusão cerebral (PPC), respondendo à variações na pressão arterial média (PAM). Isto se deve ao fato da PPC ser igual à diferença entre a PAM e pressão intracraniana (PIC). Decréscimo da PPC gera redução proporcional do FSC, acarretando, portanto, irrigação sanguínea insuficiente com suprimento inadequado de oxigênio e nutrientes para as células, podendo resultar na síncope.

Em condições específicas, como no exercício físico extremo ou variações posturais, a PAM pode se elevar ou se reduzir drasticamente. Para evitar que a variação da PAM afete o cérebro, existe um sistema de regulação do FSC (Olufsen, 2000; Zhang, 2000).

Através do sistema de autorregulação, baseado principalmente em mecanismos homeostáticos de vasodilatação e vasoconstrição, a resistência cérebro-vascular é controlada, mantendo a PPC em níveis que proporcionam um FSC adequado às necessidades do cérebro (Bosan, 1998; Olufsen, 2000). Desta forma, o cérebro é protegido de hiperperfusão devido a pressões elevadas (que pode causar danos irreversíveis ao tecido cerebral) e hipoperfusão (que pode provocar a síncope) (Verma, 2000).

Este sistema de regulação mantém o FSC relativamente constante (50 a 65 ml/100g de tecido cerebral por minuto em adultos) para faixa de PAM entre 60 e 180 mmHg. Normotensos apresentam PAM até 140 mmHg, e hipertensos, até 180 mmHg.

Quando a PAM se eleva, as arteríolas cerebrais respondem com vasoconstrição. O gráfico da Figura 2.4 mostra o comportamento do FSC em função de variações na PAM para indivíduos normotensos. Em indivíduos hipertensos, esta curva apresenta-se deslocada para a direita, indicando que valores que seriam considerados normais para normotensos podem estar abaixo do limite mínimo da autorregulação nos hipertensos, reduzindo o FSC para um quadro de hipoperfusão cerebral.



**Figura 2.4: Relação entre FSC e PAM.**

Comportamento estável do FSC frente à variações na PAM. Em indivíduos normotensos (curva contínua), o FSC permanece estável enquanto a PAM estiver entre 60 e 140 mmHg. Em hipertensos, a curva sofre um deslocamento para a direita (curva tracejada) (adaptado de Guyton, 2006).

Caso a PAM exceda o limite superior (aproximadamente 140 mmHg), a vasoconstrição será insuficiente, implicando num acréscimo no FSC que poderá causar danos irreversíveis no cérebro, como lesão de capilares e rompimento da barreira hemoencefálica. Por outro lado, se a PAM ultrapassar o limite inferior (aproximadamente 60 mmHg) os

vasos já estarão totalmente dilatados, fazendo com que redução da PAS ocasione redução do FSC, ocasionando portanto, uma hipoperfusão cerebral.

Em conclusão, o FSC mantém-se constante em determinada faixa de alteração da PAM. Contudo, perturbações ou falhas no sistema de autorregulação podem ocorrer, ocasionando uma hipoperfusão cerebral que acarreta a síncope.

#### **2.4.2. Autorregulação da Pressão Arterial Sistêmica**

A monitoração da pressão através de células sensíveis à sua variação (barorreceptores), assim como o ajuste da taxa cardíaca, da contratilidade cardíaca, da resistência vascular sistêmica, regulação do volume vascular por meio de influência renal e hormonal e o desvio de fluido através de capilares, são mecanismos que modificam a dinâmica circulatória atuando para que a PAS seja mantida em níveis adequados. Estes mecanismos, controlados pelo sistema nervoso central, tendem a manter a estabilidade da pressão de perfusão cerebral (PPC) e, portanto, do FSC adequado às necessidades do SNC.

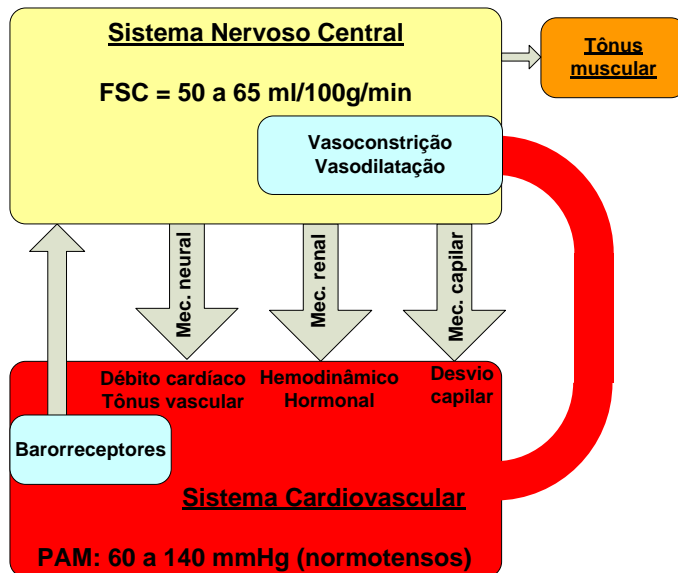
A Figura 2.5 apresenta um esquema da interação dos mecanismos citados.

Em geral, múltiplos fatores podem levar à síncope, sendo que estes variam de paciente para paciente. Assim, a resposta inadequada de qualquer um dos mecanismos citados pode levar a uma hipoperfusão cerebral que resulte no evento da síncope.

A adequada troca de gases e o aporte de nutrientes para as células cerebrais são mantidos pelo FSC, sendo portanto, este o responsável por manter a homeostase do sistema nervoso central. O FSC depende da PPC que se encontra relacionada à PAM (Traon, 2002; Guyton, 2006).

O mecanismo renal é constituído por mecanismo hemodinâmico e hormonal, apresentando maior tempo de resposta quando comparado ao mecanismo neural.

O sistema renal atua como um mecanismo hemodinâmico controlando a pressão arterial através da alteração no volume sanguíneo, influenciando no débito cardíaco. Caso a pressão arterial aumente, há aumento na filtração glomerular, pois o acréscimo de pressão arterial aumenta também, a pressão hidrostática nos capilares glomerulares do néfron. O aumento do volume filtrado acarreta diurese, reduzindo o volume sanguíneo.



**Figura 2.5: Mecanismos de controle do FSC.**

Barorreceptores enviam sinais relacionados à pressão sanguínea ao SNC que, por sua vez, atua no sistema cardiovascular através de mecanismos que alteram as características hemodinâmicas do sistema. Desta forma, a PAS tende a permanecer em valores adequados compondo assim, um sistema em malha fechada. Mesmo com flutuação da PAM (entre 60 e 140 mmHg), o FSC tende a se manter estável devido à vasoconstrição e vasodilatação das artérias e arteríolas cerebrais, adequando desta forma o FSC às necessidades do SNC, mantendo a consciência e o tônus muscular.

O mecanismo renal possui ainda uma atuação hormonal. Redução na filtração glomerular (redução do volume de filtrado) leva as células justaglomerulares a liberarem uma maior quantidade de renina que age no angiotensinogênio (proteína plasmática), transformando-a em angiotensina-1. Enzimas transformam a angiotensina-1 em angiotensina-2 que é um potente vasoconstritor. O vasoconstritor aumenta a resistência vascular que eleva a pressão arterial. A angiotensina-2 também atua na glândula supra-renal, causando uma maior reabsorção de água e sal, aumentando o volume sanguíneo e, portanto, aumentando

o débito cardíaco que, por sua vez, eleva a pressão arterial.

Outro mecanismo de controle da PAS é o desvio do fluido capilar. Os capilares são fenestrados, possibilitando a travessia de água e pequenas moléculas. Em condições normais, há um equilíbrio de pressões, fazendo com que a quantidade de substâncias que entra seja igual à quantidade que sai. Internamente aos capilares, a pressão hidrostática força o fluido para fora, enquanto a pressão oncótica, ou pressão coloidsmótica, força-o para dentro dos capilares. Quando ocorre um incremento na pressão arterial que leva ao aumento na pressão hidrostática, ou seja, no interior dos capilares, um maior volume é deslocado para o exterior dos capilares alterando o volume sanguíneo no sistema circulatório que influencia na pressão arterial.

O mecanismo neural, por ser o de atuação mais rápida (curto termo), tem maior relevância para o TI. Por esta razão, sua abordagem é realizada na próxima seção.

Há outros fatores que têm efeito sobre o controle do FSC, como a concentração de dióxido de carbono, concentração de oxigênio e a concentração de íons de hidrogênio. Aumento na atividade cerebral altera o metabolismo e implica numa maior demanda de oxigênio.

Através destes mecanismos, a PAS tende a se manter em valores adequados. Mesmo com uma considerável variação na PAM, a PPC permanecerá em níveis seguros para manter o FSC e, portanto, a perfusão cerebral.

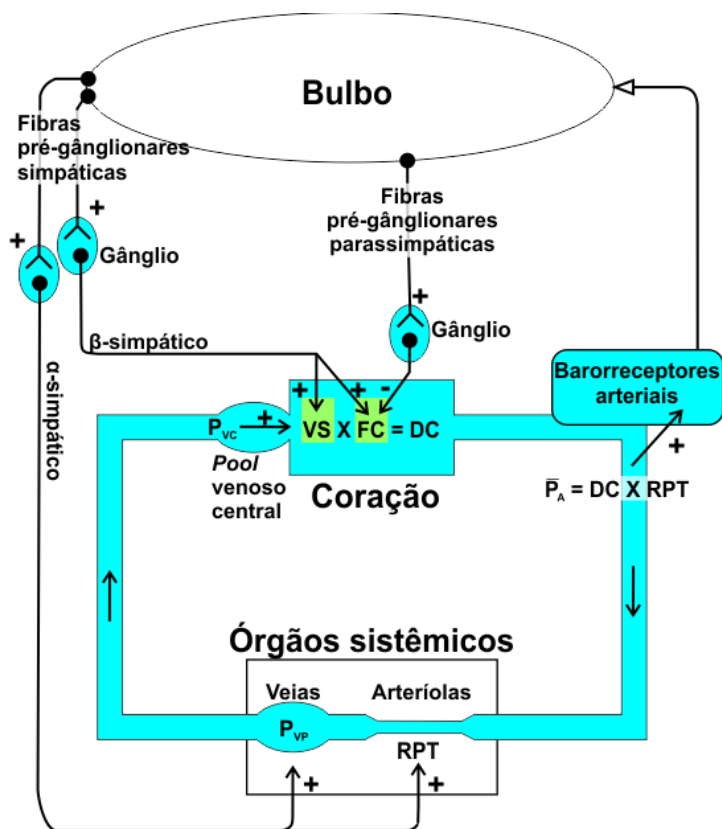
### **2.4.3. Mecanismo Neural**

O controle da PAS em curto prazo, na faixa de segundos, é realizado predominantemente por reflexos nervosos. O reflexo barorreceptor, ou barorreflexo, é o principal mecanismo homeostático de controle da PAS.

A Figura 2.6 apresenta um diagrama do sistema neural de controle da PAS.

Os barorreceptores encontram-se presentes nos seios carotídeos, região onde as artérias carótidas se bifurcam, e na crista da aorta (arco aórtico), parede da artéria aorta (Figura 2.6). Os barorreceptores aumentam a frequência de geração de potenciais de ação quando as paredes da artéria em que se localizam sofrem estiramento. Atuam, portanto, como sensores de pressão, sendo que os potenciais gerados constituem-se em sinais inibitórios para o centro vasomotor, situado no

tronco cerebral, base do cérebro. Os barorreceptores monitoram variações na PAS levando a informação ao tronco cerebral, que por sua vez atua no controle do débito cardíaco e na vasoconstrição (arterial e venosa). Estabelece-se assim, uma realimentação negativa que mantém a PAS em níveis adequados.



**Figura 2.6: Mecanismo neural de controle da PAS.**

Componentes do barorreceptor arterial da via reflexa. O controle do sistema nervoso sobre o débito cardíaco e vasoconstrição ocorre por meio das fibras pré-ganglionares simpáticas (efeito estimulador) e parassimpáticas (efeito inibidor) (adaptado de Mohrman, 2006).

Legenda: DC: Débito Cardíaco; FC: Frequência Cardíaca; RPT: Resistência Periférica Total; VS: Volume Sistólico.

O sistema parassimpático atua diretamente na frequência cardíaca (FC). Um aumento de atividade nas fibras pré-ganglionares parassimpáticas resulta em diminuição da FC e, conseqüentemente, reduz a PAS.

O sistema simpático divide-se em  $\alpha$ -simpático e  $\beta$ -simpático. O sistema  $\beta$ -simpático atua diretamente no coração, promovendo aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, resultando em aumento do débito cardíaco e, conseqüentemente, aumento da PAS. Enquanto que o sistema  $\alpha$ -simpático atua nos órgãos sistêmicos, aumentando a vasoconstrição venosa (reduzindo o volume vascular periférico) e a vasoconstrição das arteríolas (aumentando a resistência periférica total - RPT).

Tal aumento na vasoconstrição venosa (resultante da atuação do sistema  $\alpha$ -simpático) promove a redução do volume venoso periférico, aumentando o retorno sanguíneo venoso ao coração, reforçando assim, o débito, tendo como consequência o aumento da PAS. A RPT também contribui para o aumento na PAS, uma vez que a PAS tem relação direta com o débito cardíaco (DC) e com a RPT (Figura 2.6).

Desta forma, tem-se que aumento de atividade simpática contribui para aumento da PAS; enquanto que aumento da atividade parassimpática contribui para redução da PAS. Em condições normais (fisiológicas), há equilíbrio entre os sistemas, resultando em manutenção da PAS.

Considerando-se a influência da atuação simpática e parassimpática no controle da PAS, e suas atuações sobre a hemodinâmica vascular, tem-se que a monitoração destes comportamentos permite uma avaliação dos mecanismos relacionados ao evento da síncope.

O próximo capítulo descreve a metodologia utilizada para aquisição e análise de sinais relacionados aos mecanismos citados, assim como o cálculo dos índices de avaliação de síncope propostos neste trabalho.

## **2.5. Sinais Fisiológicos e Índices Investigados**

Dentre os diversos mecanismos fisiológicos envolvidos na autorregulação da PAS (seção 2.4), o mecanismo neural (seção 2.4.3) é o de maior interesse neste trabalho por ser de curto termo.

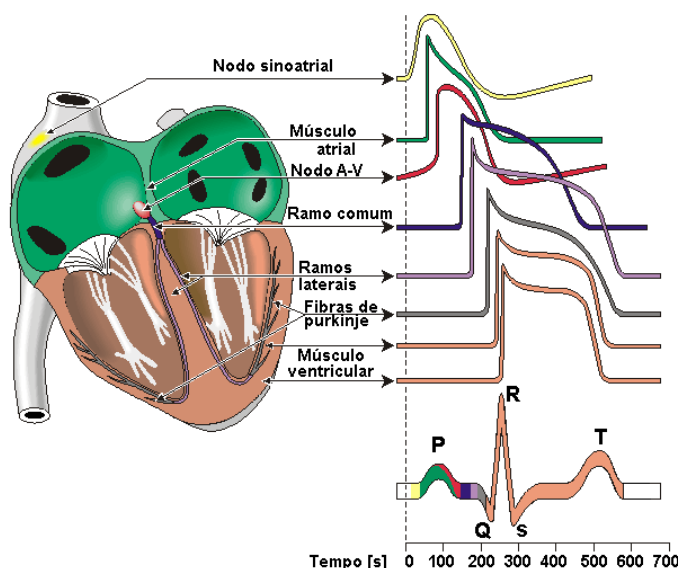
A monitoração do mecanismo neural, assim como da

hemodinâmica durante o TI, é realizada por meio da aquisição de sinais de ECG, PAS e FPG. As próximas subseções descrevem estes sinais e índices obtidos a partir destes sinais.

### 2.5.1. Eletrocardiograma de Superfície e Intervalo RR

O coração é responsável pelo bombeamento sanguíneo. Seu funcionamento como bomba é resultante da contração muscular coordenada pela atividade elétrica das células cardíacas.

O nodo sinoatrial, localizado na parede superior lateral do átrio direito (Figura 2.7), constitui-se num conjunto de células especializadas que gera potenciais de ação (PA) à taxa aproximada de 70 por minuto (situação de repouso). Os PAs propagam-se pelo músculo atrial que se contrai, impelindo o sangue para os ventrículos.



**Figura 2.7: Potenciais de ação e eletrocardiograma.**

Potenciais de ação gerados pelos diferentes tecidos cardíacos. O eletrocardiograma constitui-se no registro dos potenciais gerados pela polarização e despolarização da musculatura cardíaca ao longo do tempo (adaptado de Malmivuo, 1995).



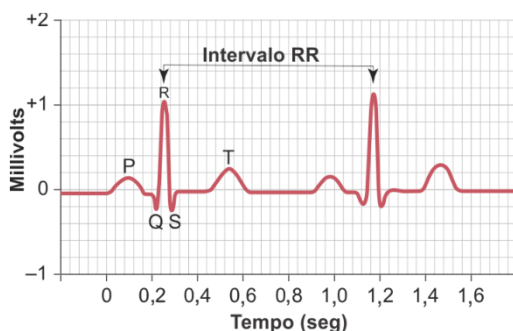
Após alcançar o nodo átrio-ventricular (A-V), os PAs propagam-se para o músculo ventricular via ramos laterais e fibras de Purkinje (Figura 2.7). Ocorre então, a contração ventricular e ejeção do sangue para o sistema arterial.

Os eventos elétricos do coração são modelados como um dipolo elétrico que muda de direção e módulo ao longo do tempo. Eletrodos colocados sobre o corpo captam a projeção do dipolo sobre a direção em que se encontram, sendo o seu registro denominado de eletrocardiograma (ECG).

As formas de onda que se justapõem para compor o ECG de um indivíduo saudável são denominadas: onda P, complexo QRS e onda T (Figura 2.7 e Figura 2.8). A onda P corresponde à atividade elétrica dos átrios que coordena a sua contração. O complexo QRS e onda T são gerados pela ativação elétrica dos ventrículos, estando relacionados à contração e ao relaxamento muscular, respectivamente.

O intervalo entre duas ondas R (pico do complexo QRS) de ciclos cardíacos consecutivos compõe o intervalo RR (Figura 2.8). O intervalo RR é inversamente proporcional a frequência cardíaca instantânea.

O nodo sinoatrial possui inervação simpatovagal que modula a sua taxa de geração de PAs, ou seja, a frequência cardíaca (FC). Há também, inervação simpatovagal da musculatura cardíaca que controla a força de contração. Portanto, o sistema nervoso autônomo atua sobre o coração de forma a modular a atividade cardíaca em resposta a estímulos externos.

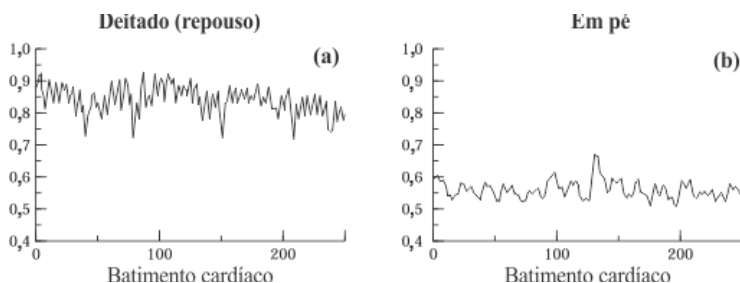


**Figura 2.8: Intervalo RR do ECG.**

Intervalo RR calculado na diferença temporal entre duas ondas R de ciclos cardíacos consecutivos (adaptado de Guyton, 2006).

### 2.5.2. Série RR e Variabilidade da Frequência Cardíaca

A série RR, ou tacograma, é formada pela sequência de intervalos RR consecutivos. A Figura 2.9 apresenta um traçado de série RR obtida de um voluntário inicialmente em posição supina e, posteriormente, ereta (Malik, 1996). Nesta figura, observa-se que os intervalos RR não são constantes, sofrendo oscilações (modulações em frequência e amplitude). O termo variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é adotado para descrever estas variações instantâneas do ritmo cardíaco, ou seja, dos intervalos RR.



**Figura 2.9: Série RR.**

Série RR obtida de paciente em posição supina (a) e posteriormente, ereta (b) (adaptado de Malik, 1996).

As variações do ritmo cardíaco observadas na série RR (Figura 2.9) devem-se a diversos fatores, dentre os quais: débito cardíaco, fluxo venoso, resistência periférica, saturação de oxigênio, tempo de despolarização e repolarização cardíaca, PAS e frequência da ventilação pulmonar (FVP) (Baselli, 2008; Korhonen, 2009). Estas modulações da série RR são controladas por meio dos sistemas simpático e parassimpático.

### 2.5.3. Balanço Simpatovagal

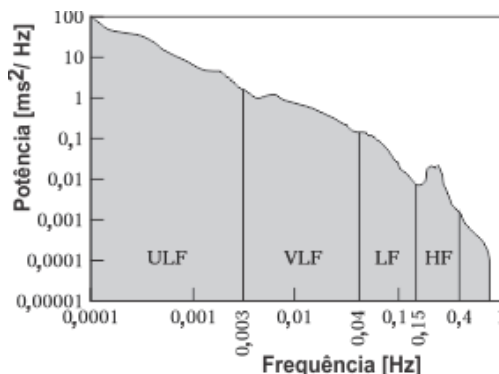
O organismo deve manter a adequada oxigenação de todos os tecidos do corpo ao longo de atividades com diferentes graus de esforço. Para tal, o sistema nervoso autônomo mantém a PAS estável frente às perturbações internas e externas por meio de estimulação e inibição simpática e parassimpática dos componentes do sistema cardiovascular. Assim, modifica, entre outros, a frequência cardíaca, a força de

contração cardíaca e o diâmetro dos vasos sanguíneos (Cohen, 2002; Franchini, 2004; Li, 2004; Freeman, 2006; Guyton, 2006; Zhong, 2006).

O balanço simpatovagal (BSV) visa quantificar a contribuição momentânea dos sistemas simpático e parassimpático para modular a atuação do sistema cardiovascular em resposta às demandas da presente atividade do organismo.

A inadequada resposta do sistema cardiovascular durante o TI pode ocasionar a síncope, sendo esta resposta mensurada através do BSV. A análise espectral da série RR vem sendo utilizada para estimar o BSV durante o TI, haja vista que medida invasiva da atividade simpatovagal é contraindicada neste exame (Goldberger, 1999; Cintra 2005; Moya, 2009).

O espectro de potência da série RR pode ser dividido em quatro componentes principais, conforme ilustrado na Figura 2.10.



**Figura 2.10: Componentes do espectro de potência da série RR.**

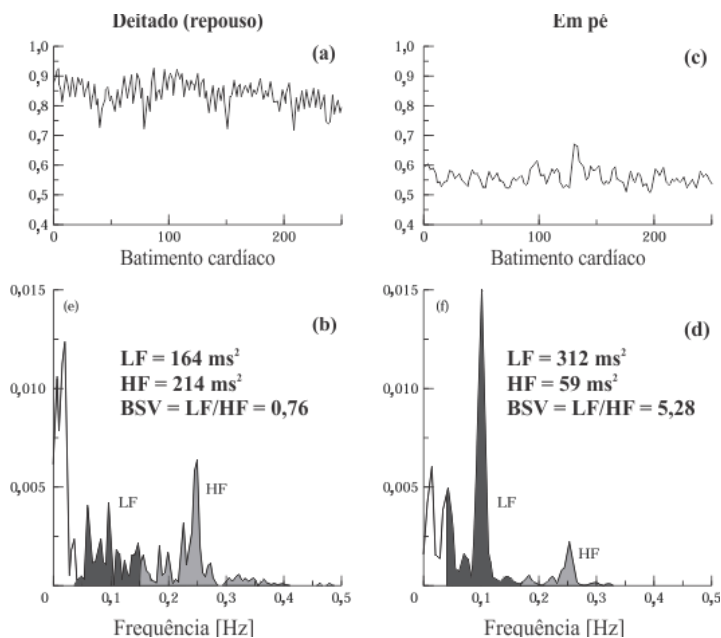
Exemplo do espectro de potência obtida de registro de 24 horas. Destacam-se as quatro faixas de frequência: ultra baixa frequência (ULF - *Ultra Low Frequency* < 0,003 Hz); frequências muito baixas (VLF - *Very Low Frequency*: 0,003 a 0,04 Hz); frequências baixas (LF - *Low Frequency*: 0,04 a 0,15 Hz) e frequências altas (HF - *High Frequency*: 0,15 a 0,4 Hz) (adaptado de Malik, 1996).

As origens das componentes de frequência ultra baixa (ULF - *Ultra Low Frequency* < 0,003 Hz) e frequência muito baixa (VLF - *Very Low Frequency*: 0,003 a 0,04 Hz) não se encontram bem elucidadas.

Acredita-se que estejam relacionadas com mecanismos de regulação de longo prazo, como sistemas de regulação térmica, química e humoral (Baselli, 2002).

A potência nas baixas frequências (LF - *Low Frequency*: 0,04 a 0,15 Hz) é atribuída à atividade simpática e parassimpática. A potência nas altas frequências (HF - *High Frequency*: 0,15 a 0,4 Hz) é atribuída, predominantemente, à atividade parassimpática, sendo fortemente influenciada pela arritmia sinusal respiratória (modulada pela FVP). (Penttilä, 2001; Pinna, 2006).

A estimativa do BSV é obtida pela razão entre as potências LF e HF (Davies, 1967; Akselrod, 1981; Task Force, 1996). A Figura 2.11 exibe o BSV obtido por meio de transformada discreta de Fourier (DFT), com função de janelamento Hamming, para indivíduo em posição supina e posteriormente, ereta (Malik, 1996).



**Figura 2.11: Série RR e cálculo de BSV.**

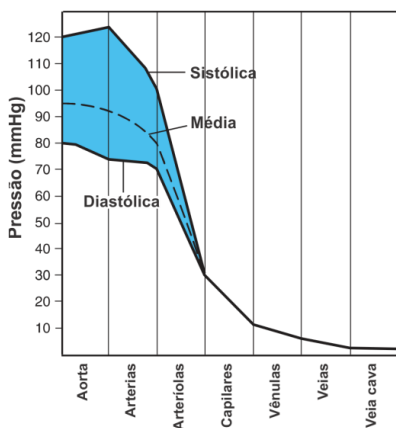
Série RR (a) e seu espectro promediado (b) para indivíduo em posição supina (c) e, posteriormente, ereta (d). O cálculo do BSV baseado na razão LF/HF mostra aumento no BSV ao passar da posição supina (b) para ereta (d) (adaptado de Malik, 1996).

Na Figura 2.11, observa-se que o BSV aumenta quando o indivíduo passa da posição supina (BSV = 0,76) para a ereta (BSV = 5,28). Esta é uma resposta fisiológica para manter a PAS frente à variação postural, indicando um aumento na ativação simpática em conjunto com a redução na atividade parassimpática.

#### 2.5.4. Pressão Arterial Sistêmica

O ciclo cardíaco possui uma fase de relaxamento muscular, denominado diástole, durante a qual, os átrios são preenchidos por sangue. Na fase seguinte, sístole, ocorre a contração cardíaca quando há ejeção de sangue dos átrios para os ventrículos e destes, para o sistema arterial (Guyton, 2006). A perfusão sanguínea dos tecidos é mantida pela pressão arterial sistêmica (PAS), sendo esta, estabelecida pela relação entre o débito cardíaco (DC) e a resistência periférica total (Figura 2.6).

A pressão que se estabelece no sistema arterial quando os ventrículos bombeiam o sangue é chamada de pressão sistólica. A pressão diastólica é a pressão mensurada na fase de relaxamento cardíaco. A Figura 2.12 mostra a distribuição de valores característicos da pressão arterial sistêmica (PAS) ao longo do sistema vascular com destaque para as pressões sistólicas e diastólicas.



**Figura 2.12: Pressão arterial em diferentes partes do sistema circulatório.**

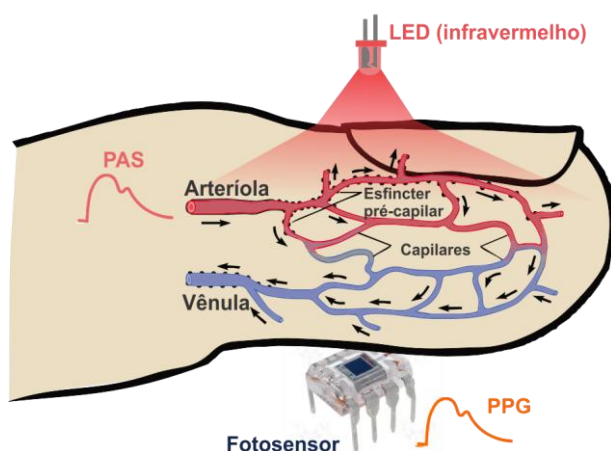
(adaptado de Johnson, 2003)

Durante o TI, faz-se necessário monitorar as variações na PAS de forma não invasiva. Para tal, o método oscilométrico de medida da PAS é a opção mais indicada (Moya, 2009). Equipamentos automatizados de medida oscilométrica da PAS viabilizam medidas periódicas, minuto a minuto.

### 2.5.5. Sinal Fotopletismográfico

A fotopletismografia (FPG) é um método não invasivo para mensurar a variação do volume sanguíneo em extremidades do corpo.

O sinal fotopletismográfico transmissivo é obtido pela medida da intensidade de determinado comprimento de onda que percorre o tecido interrogado (Figura 2.13). Tipicamente, utiliza-se LED como fonte de sinal com comprimento de onda na faixa do infravermelho.



**Figura 2.13: Fotopletismografia transmissiva.**

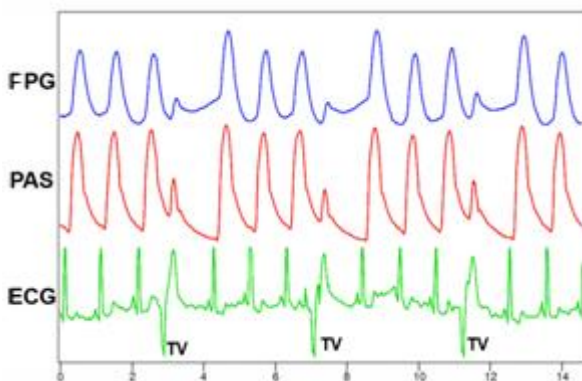
Radiação infravermelha é transmitida pelos tecidos para foto-sensor, gerando o sinal de FPG. A variação de volume sanguíneo proporcionada pela PAS modula a intensidade de radiação detectada (adaptado de Guyton, 2006).

Os principais fatores que atenuam a radiação aplicada são o volume total de sangue (venoso e arterial), concentração de eritrócitos,

orientação dos eritrócitos, velocidade do sangue no local, tipo e quantidade de tecido entre a fonte de radiação e o detector (Moyle, 2002).

A variação da PAS ao longo do ciclo cardíaco altera o volume de sangue no local monitorado. Durante a sístole, o maior volume sanguíneo aumenta a atenuação da radiação, e assim, reduz a amplitude do sinal no detector infravermelho. Na diástole, ocorre o oposto. Portanto, o sinal do detector infravermelho tem uma forma de onda inversamente proporcional à PAS, isto é, um aumento na amplitude do sinal detector corresponde à redução da PAS. Este sinal é invertido antes de ser apresentado como FPG para manter correspondência com o PAS. Assim, como o PAS, o sinal de FPG é modificado por alterações do débito cardíaco e da resistência vascular periférica.

A Figura 2.14 exibe traçados de PAS e FPG, podendo sua semelhança ser observada, pois a PAS é a principal responsável pela perfusão sanguínea na região monitorada.



**Figura 2.14: Traçados de FPG, PAS e ECG.**

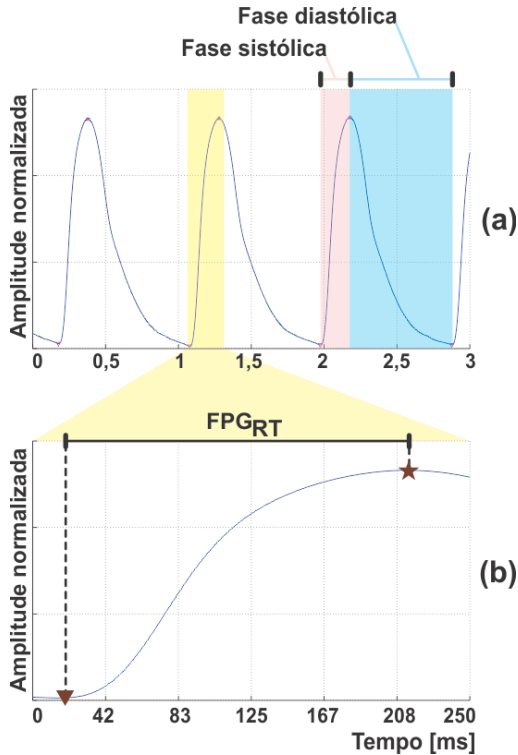
Traçados contendo eventos de taquicardia ventricular (TV) evidenciando a semelhança morfológica entre os sinais de FPG e PAS (adaptado de Shelley, 2007).

O intervalo entre o mínimo valor (diástole) e máximo valor (sístole) do sinal de FPG é denominado de rampa sistólica (Figura 2.15), ou tempo de subida do FPG ( $FPG_{RT}$  - *FPG Rise Time*). Este intervalo é majoritariamente determinado pelo débito cardíaco (influência  $\beta$ -

simpática) e resistência vascular periférica total (RPT) (influência  $\alpha$ -simpática).

O aumento na vasoconstrição periférica ( $\alpha$ -simpático) no local monitorado reduz este intervalo. Além do aumento de pressão ( $PA = DC \cdot RPT$ ), a redução do volume vascular também reduz o tempo necessário para preencher os vasos, reduzindo assim, o valor do  $FPG_{RT}$ .

A derivada da rampa sistólica do FPG não é constante, apresentando menores magnitudes ao se aproximar de seu valor máximo (Figura 2.15).



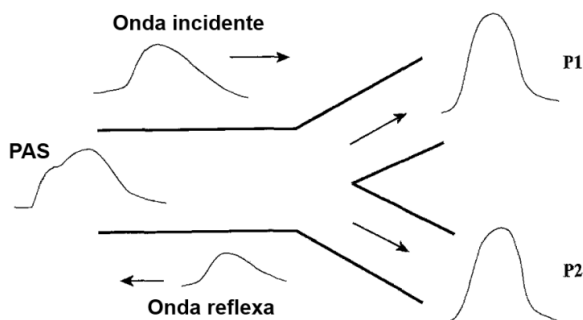
**Figura 2.15: Tempo de subida do sinal de fotopletismografia.**

No traçado de FPG (a), a rampa de subida se deve à fase sistólica e o decaimento, à fase diastólica. No detalhe (b) da rampa ampliada, o triângulo indica o mínimo valor do traçado e a estrela, o seu pico. O intervalo entre estes marcos denomina-se  $FPG_{RT}$ .



A complacência dos vasos sanguíneos (razão entre diferença de volume e diferença de pressão) é alterada pela vasoconstrição periférica e pelas ondas reflexas, o que modifica a morfologia do FPG.

As ondas reflexas ocorrem durante a propagação das ondas de pulso ao longo do sistema vascular (Figura 2.16). Devido à diferença de impedância mecânica entre vasos de diferentes calibres, parte da onda de pulso propaga-se em direção contrária à direção original, somando-se às novas ondas de pulso incidentes. O somatório destas ondas altera a forma de onda incidente.



**Figura 2.16: Onda reflexa.**

Reflexão da onda de pulso alterando a morfologia do sinal de PAS (adaptado de Hirata, 2006).

### 2.5.6. Tempo de Transição da Onda de Pulso

A ejeção do volume ventricular na raiz da aorta faz com que a mesma se dilate durante a sístole. Quando a válvula aórtica se fecha, a raiz da aorta se retrai. Estes eventos produzem uma onda de pulso que se propaga pelo sistema vascular. O intervalo entre o registro do complexo QRS (despolarização ventricular) e o instante de detecção da onda de pulso em um membro durante o mesmo ciclo cardíaco é denominado de *Pulse Wave Transit Time* (PWTT). Mais precisamente, o PWTT é medido utilizando-se como marcos, a onda R do ECG e a rampa sistólica do FPG (Smith, 1999; Naschitz, 2004).

O PWTT é influenciado pelo débito cardíaco e pela resistência vascular. O aumento do débito ou da resistência vascular reduz o tempo de deslocamento da onda de pulso e, portanto, o PWTT.

Como a PAS é diretamente proporcional ao débito cardíaco e a resistência vascular, o PWTT é inversamente proporcional a PAS. Tal relação foi comprovada em experimentos (Fung, 2004).

Assim, o PWTT tem sido utilizado para monitorar alterações da PAS batimento a batimento.

### 2.5.7. Índice de Predição de Síncope

A predição da síncope durante o TI é útil na prática clínica para reduzir o tempo do exame e evitar a necessidade de deflagrar a síncope, reduzindo custos e desconforto para o paciente. Permite ainda, fornecer ao médico maiores subsídios para acompanhar o estado do paciente ao longo do TI.

Virag *et al.* (2007) propuseram um algoritmo para a predição de síncope utilizando-se a VFC e pressão sistólica batimento a batimento registrados pelo equipamento *Portapress* ([www.finapres.com](http://www.finapres.com) - Amsterdam). A partir de sinais de ECG e pressão sistólica, foram calculados quatro índices na formulação do índice de predição da síncope proposto. São eles:

- 1 - Potência na faixa LF (0,04 a 0,15 Hz) da VFC obtida por método autorregressivo.
- 2 - Potência na faixa LF (0,04 a 0,15 Hz) do sinal de pressão sistólica.
- 3 - Tendência (*trend*) do intervalo RR, obtido com filtro passa-baixas com frequência de corte de 0,01 Hz.
- 4 - Tendência (*trend*) do intervalo de pressão (amostrado a 100 sps), obtido com filtro passa-baixas com frequência de corte de 0,01 Hz.

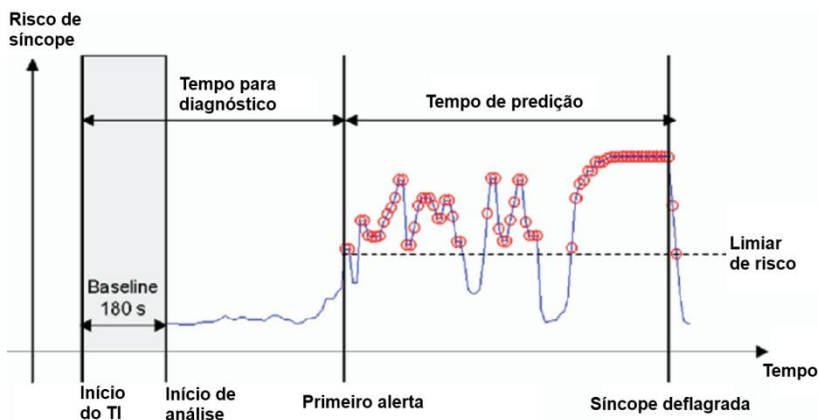
Os sinais são normalizados, e então multiplicados por um peso obtido na fase de calibração (*baseline*), sendo então aplicados a um somador e comparados com um valor de limiar de risco que deve ser obtido nos primeiros 180 segundos após a inclinação do paciente no TI. A Figura 2.17 exibe o gráfico com o índice de predição proposto por Virag *et al.* (2007).

Foram registrados dados de 1.155 pacientes. Destes, 759 apresentaram síncope. O algoritmo proposto predisse a síncope em 719 pacientes resultando em sensibilidade de 95%. Para os 396 pacientes com resultado negativo ao teste, o algoritmo gerou 29 falsas predições (especificidade de 93%).

Contudo, há a necessidade de manter o paciente em posição de semiorortostatismo durante 180 segundos para obter o limiar de risco. Isto

se constitui em uma limitação do trabalho, pois há casos em que o paciente pode apresentar a síncope pouco após a inclinação.

Apesar de bastante promissor, Virag *et al.* (2007) não detalharam todos os passos de modo que o método possa ser reproduzido. Além disto, o método baseia-se em medidas com um equipamento que não se encontra mais disponível no mercado.



**Figura 2.17: Exemplo de índice preditivo de síncope.**

Gráfico com índice preditivo de síncope obtido por meio de algoritmo desenvolvido por Virag *et al.* (2007). Registro de paciente com resposta positiva ao TI.

A complexidade dos mecanismos fisiológicos envolvidos na autorregulação da PAS, necessária para evitar a síncope, refletem-se nos sinais descritos neste capítulo de fundamentação teórica. Assim, acredita-se que monitorar estes sinais forneça informações complementares sobre a evolução do quadro de autorregulação da PAS durante o TI e viabilize a obtenção de índice de predição de síncope em conjunto com definição do tipo de síncope.

O próximo capítulo descreve a metodologia utilizada para a aquisição e análise dos sinais mencionados, assim como o cálculo dos índices de avaliação de síncope propostos neste trabalho.



### 3. MATERIAL E MÉTODOS

---

Neste capítulo, o protocolo adotado para registro dos sinais necessários à pesquisa é apresentado (seção 3.1). Em seguida, descreve-se o sistema desenvolvido para registrar sinais de pacientes durante o teste de inclinação (seção 3.2). Por fim, a metodologia e as técnicas de processamento de sinais utilizadas para o cálculo dos índices de avaliação de síncope são descritas (seção 3.3).

#### 3.1. Protocolo para Registro de Sinais Durante Teste de Inclinação

Nesta seção, descreve-se o protocolo adotado para a obtenção dos sinais e dados de pacientes submetidos ao teste de inclinação (TI). Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC sob o título (Apêndice A): “*Análise de Sinais Fisiológicos para a Investigação da Síndrome Neurocardiogênica*” (Processo número 216/08), tendo como pesquisadores: João Fernando Refosco Baggio, Raimes Moraes e Helcio Garcia Nascimento (cardiologista).

O registro foi efetuado no SOS-Cárdio, setor PREVENCORDIS, sob a supervisão do cardiologista e enfermeira. O SOS-Cárdio possui a infraestrutura necessária para a realização do TI, haja vista que já o realiza habitualmente em suas dependências. Não houve a necessidade de alterações ou adequações do local.

Os exames foram realizados às quintas-feiras no período matutino, atendendo até três pacientes por dia. O procedimento adotado encontra-se descrito na seção 2.3 de forma a atender as normas brasileiras (Scanavacca, 2002), sendo estas, baseadas nas recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia (Brignole, 2001).

Para realização desta pesquisa, além dos sinais geralmente registrados durante o TI (ECG e PAS), foram também registrados sinais de fotopletismografia (FPG) e frequência de ventilação pulmonar (FVP), todos de forma não invasiva. No SOS-Cárdio, o método oscilométrico é utilizado para monitorar a PAS. O registro do FPG e FVP foi realizado com equipamento desenvolvido para esta pesquisa (seção 3.2). Juntamente com os sinais, são também anotados, com a concordância do paciente, seus dados: etnia, idade, sexo, peso, estatura, medicação,

doenças associadas e a frequência de ocorrência de síncope. O Apêndice B apresenta um exemplo de laudo e ficha de dados de paciente.

Foram convidados para participar da pesquisa, pacientes encaminhados à SOS-Cárdio que se submeteram ao TI por apresentarem quadro de síncope. Foram registrados os sinais somente daqueles pacientes que, após a devida explanação sobre o procedimento, aceitaram o convite para participar da pesquisa. Estes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C).

A pesquisa foi realizada com pacientes de ambos os sexos, na faixa etária de 18 a 75 anos. Todo o procedimento de pesquisa é realizado com o paciente vestido. A colocação de sensores e transdutores foi realizada pelo cardiologista e pela enfermeira. O pesquisador principal ateu-se a fazer as perguntas para preencher o questionário e a supervisionar o equipamento de registro de sinais. Todos os procedimentos do TI são realizados pelo cardiologista, seguindo as diretrizes da ESC e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Scanavacca, 2002; Moya, 2009). A pesquisa em nada interfere nos protocolos do TI.

O TI é realizado somente após consulta médica. Caso haja necessidade de realizar o TI, o cardiologista orienta o paciente sobre o procedimento e agenda o exame.

Para esta investigação, o cardiologista informa ao paciente sobre a pesquisa durante a consulta, lê o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - Apêndice C) e pergunta ao paciente se este consente em participar da mesma, deixando claro sobre a autonomia do paciente em aceitar ou recusar a participação. O pesquisador principal é então informado para comparecer no dia em que o TI é agendado.

Antes do TI, o cardiologista faz nova explanação sobre a pesquisa, refaz o convite para o paciente participar. Durante a explanação, o TCLE é novamente lido. O pesquisador mostra o equipamento utilizado e demonstra como são posicionados os sensores de ECG, FPG e FVP.

Após o aceite do paciente, o pesquisador retira-se temporariamente da sala de exame, enquanto o cardiologista prepara o paciente para o TI (posiciona os sensores e cinto de segurança). Com todo o equipamento pronto para iniciar os registros, o pesquisador retorna à sala, anota os dados do paciente. O TI é iniciado, assim como o registro dos sinais, com o paciente em fase de repouso.

O paciente não é submetido a nenhuma intervenção específica

para a pesquisa. A única diferença em relação ao exame convencional consiste-se na captação de outros dois sinais durante o mesmo: FPG e FVP.

A etapa de registro de sinais é realizada em paralelo com o procedimento convencional. O registro de sinais para a pesquisa não interfere na execução do procedimento convencional, não interfere no resultado ou na conduta médica e não apresenta nenhum risco adicional ao paciente.

O protocolo adotado permite que, a qualquer momento, o paciente e/ou o cardiologista possam solicitar a interrupção do registro de sinais e/ou da pesquisa sem afetar o andamento do TI. A pesquisa pode ser interrompida caso o paciente decline em participar da mesma.

Caso o paciente inicialmente aceite participar, mas desista durante o TI, basta que o mesmo o informe. Neste caso, os equipamentos utilizados na pesquisa são desligados e o pesquisador retira-se, apagando posteriormente, os registros realizados para aquele paciente. O TI prossegue sem nenhuma alteração; ou seja, a interrupção da pesquisa em nada influencia o procedimento convencional do TI.

Os dados são registrados no *notebook* do pesquisador e ao término do TI, estes são transferidos para CD-ROM, sendo então encaminhados para o laboratório do departamento de Engenharia Elétrica da UFSC, onde permanecem sob a tutela do orientador da pesquisa. Somente os três profissionais participantes da pesquisa (citados na carta de aprovação do CEPESH Apêndice A) tem acesso aos dados. Os nomes dos participantes não são divulgados.

O sistema desenvolvido para a aquisição dos sinais é descrito na próxima seção.

### **3.1.1. Equipamentos para o Registro dos Sinais**

Dois equipamentos independentes foram utilizados durante o TI: um equipamento comercial da SOS Córdio (marca TEB®) e o equipamento desenvolvido (SISNEURO).

O equipamento TEB® registra eletrocardiograma de 12 derivações e a PAS pelo método oscilométrico. As medidas de pressão são realizadas no braço esquerdo do paciente em intervalos de 1 minuto.

O equipamento desenvolvido registra uma derivação de ECG (derivação I de Einthoven), FPG, FVP e sinal de acelerômetro.

O sinal de FPG foi obtido posicionando o sensor no dedo anelar

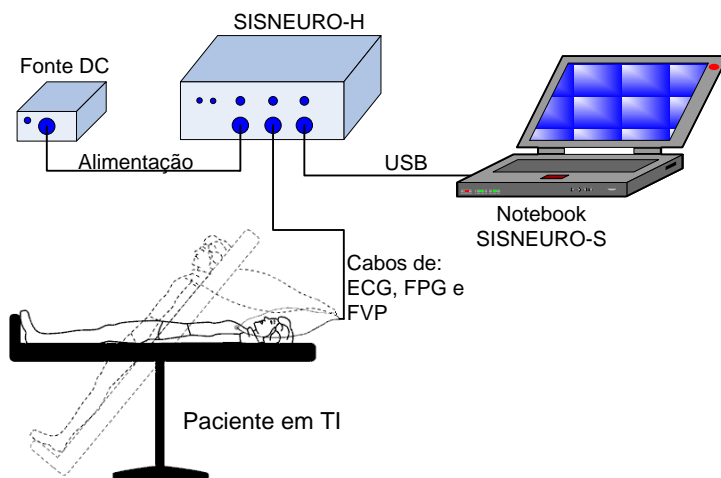
da mão direita. Em caso de haver esmalte na unha, este foi removido com uso de acetona após concordância do(a) paciente. Utilizou-se tipóia para sustentar o braço direito e assim, mantê-lo na altura do coração.

O termistor para monitoração da frequência respiratória (ventilação pulmonar) foi posicionado em frente à narina do paciente.

### 3.2. Sistema para Aquisição de Sinais - SISNEURO

O sistema desenvolvido para a investigação da síncope neuromediada foi denominado de SISNEURO (Baggio, 2009). O sistema possui módulos de *hardware* (seção 3.2.1) e *software* (seção 3.2.2) projetados especificamente para o registro e monitoração de sinais fisiológicos durante o TI. Os sinais amostrados são armazenados em banco de dados. Permite também, o registro de anotações do pesquisador e do médico responsável pelo TI (Apêndice B).

O módulo de *hardware* (SISNEURO-H) do sistema desenvolvido realiza a transdução, amplificação e condicionamento dos sinais. O *software* (SISNEURO-S), executado em *notebook*, é responsável pelo registro e exibição dos sinais em tempo real. A Figura 3.1 exibe diagrama do sistema desenvolvido.



**Figura 3.1: Ilustração do sistema para a investigação da síncope reflexa.**

(Adaptado de Baggio, 2009).

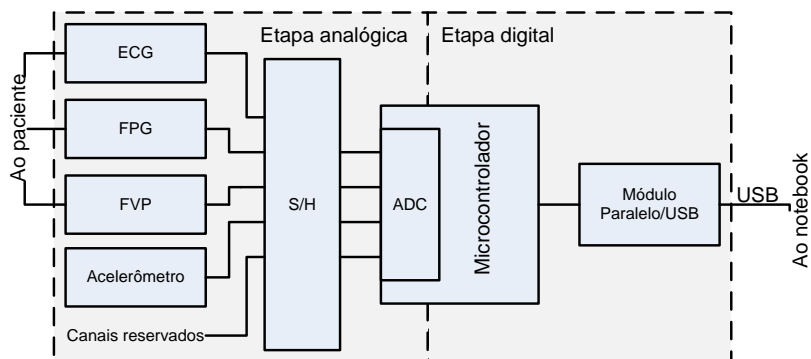


### 3.2.1. Hardware - SISNEURO-H

O sistema desenvolvido (Figura 3.2) realiza a aquisição de sinais de ECG, FPG, FVP e de um acelerômetro. Estes sinais são captados, amplificados e filtrados, sendo então, digitalizados por microcontrolador (ADuC841 - *Analog Devices*).

O microcontrolador possui oito entradas multiplexadas para o conversor AD interno (resolução: 12 bits; taxa máxima de amostragem: 420 kps). Quatro canais estão disponíveis para futuros desdobramentos do trabalho, como por exemplo, aquisição de derivação de EEG ou EMG.

A amostragem utilizada no SISNEURO-H é de 1250 sps para cada canal. Para realizar a aquisição simultânea dos sinais, estes são amostrados no mesmo instante, utilizando-se o *sample/hold* SMP04 (*Analog Devices*). Os valores de tensão amostrados são sequencialmente convertidos pelo microcontrolador em sinais digitais.



**Figura 3.2: Diagrama de blocos do módulo de hardware.**

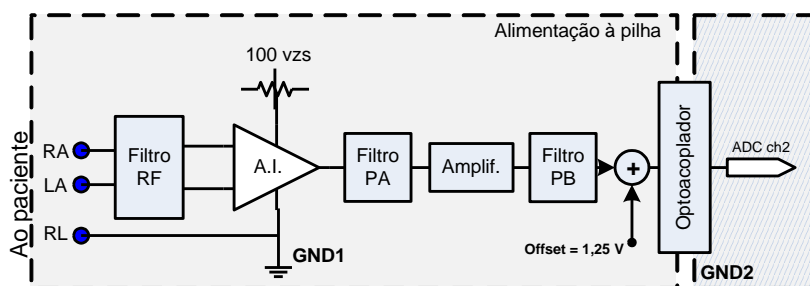
(Adaptado de Baggio, 2009)

O microcontrolador aguarda comando do *software* em execução no *notebook* para iniciar a aquisição e envio dos sinais amostrados. Os sinais amostrados são armazenados em *buffer* circular de 2 kiB. Ao completar um pacote com 64 *bytes*, os dados são enviados para o *notebook* via USB. O emprego do *buffer* garante que, caso o sistema operacional se atrase na recepção dos dados (por estar ocupado em outra tarefa), os dados amostrados não serão perdidos. A comunicação com o

*notebook* via USB (método *Bulk*) utiliza o circuito integrado FT245BM (*FTDI-Chip*).

O *firmware* do microcontrolador foi desenvolvido em linguagem C com o compilador IAR v7.4. Este realiza o controle do SMP04, da conversão AD e da comunicação USB.

O circuito digital do SISNEURO-H está eletricamente conectado ao *notebook* pelo cabo da USB. O circuito digital é isolado do amplificador de ECG por meio de optoacoplador (LOC110 – *Clare Micro Chips*). O amplificador de ECG foi alimentado por pilhas, estando assim, o paciente eletricamente isolado da fonte do SISNEURO-H e da alimentação do *notebook* (Figura 3.3).



**Figura 3.3: Módulo de condicionamento analógico do sinal de ECG.**

(Adaptado de Baggio, 2009)

A alimentação do módulo de ECG é suprida por três pilhas AA (1,5 V) conectadas em série. Para obter alimentação simétrica, foi empregado o inversor TPS60401 (*Texas Instruments*).

O primeiro estágio do circuito de captação do sinal de ECG é constituído pelo amplificador de instrumentação (AI) AD620 (*Analog Devices*), configurado para um ganho de 100 vezes.

O eletrodo de referência do ECG (perna direita) é ligado ao terminal de terra do módulo de ECG. Realimentação ativa não foi utilizada para evitar risco de interferência com os equipamentos utilizados pelo cardiologista durante o TI.

O filtro RF na entrada do AI consiste-se de um filtro passa-baixas (PB) de primeira ordem com frequência de corte ( $F_c$ ) em 8 kHz. Visa atenuar sinais de rádio frequência (RF) induzidos nos cabos dos eletrodos de ECG.

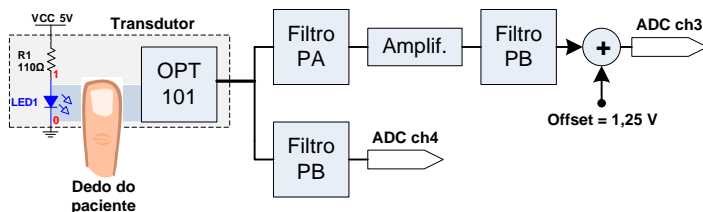
O sinal amplificado pelo AI é filtrado por um passa-altas (PA) de

primeira ordem com  $F_c$  em 0,5 Hz, haja vista que o interesse neste trabalho é apenas monitorar a frequência cardíaca. Tal  $F_c$  possibilita uma melhor atenuação de artefatos de movimento e potencial de meia-célula da interface pele-eletrodo (Webster, 1999). O sinal de ECG é adicionalmente amplificado, entre 10 a 15 vezes, com ajuste realizado por potenciômetro. Este circuito foi implementado com o amplificador operacional LM324. Após este amplificador, o circuito conta com filtro *anti-aliasing* de segunda ordem com  $F_c$  em 300 Hz.

Um sinal DC de 1,25 V (*offset*) é então somado ao sinal de ECG antes de ser aplicado ao optoacoplador, cuja saída está conectada ao SMP04. O objetivo é assegurar que o sinal esteja na faixa de tensão compatível com o conversor AD (0 a 2,5 V). O sinal de ECG amostrado pelo SMP04 é digitalizado pelo canal 2 do conversor AD.

Os circuitos analógicos do FPG e FVP não têm contato elétrico com o paciente, não demandando isolamento.

O circuito para captação do sinal de FPG é ilustrado no diagrama de blocos da Figura 3.4.



**Figura 3.4: Módulo de condicionamento analógico do sinal de FPG.**

(Adaptado de Baggio, 2009)

O conjunto óptico para captar o sinal de FPG no comprimento de onda de 880 nm é composto pelo LED infravermelho QEB421 (Fairchild) e o sensor OPT101 (Burr-Brown)

O sinal de FPG possui componentes de frequências mais altas (0,5 a 10 Hz) com amplitudes de, aproximadamente, 100 mVpp; possui também, componentes de mais baixas frequências (inferior a 0,5 Hz) com amplitudes entre 0 e 3,8 Vpp na saída do OPT101.

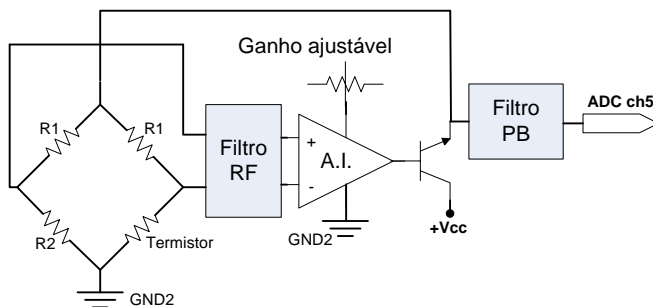
As componentes de baixa frequência estão relacionadas à deslocamentos do sensor e à variações de longo termo na PAS média. As componentes de alta frequência encontram-se relacionadas às variações no fluxo sanguíneo produzidas pela sístole e diástole.

Visando a adequada resolução, tanto para as baixas quanto para as altas frequências, fez-se o uso de dois canais do conversor AD; um canal para cada banda de frequência. O canal 3 (ch3) converte as altas frequências (FPG1), enquanto o canal 4 (ch4) converte o sinal completo (FPG2), onde se destacam as baixas frequências devido à sua maior amplitude.

As baixas frequências do sinal amostrado pelo canal 3 são atenuadas por um PA de primeira ordem ( $F_c = 0,5$  Hz), sendo então, amplificadas entre 5 e 20 vezes (ajustável). Depois de amplificado, para evitar *aliasing*, o sinal é filtrado por PB de primeira ordem com  $F_c = 20$  Hz. Assim como para o sinal de ECG, o sinal resultante é somado a 1,25 V para ajuste à faixa de operação do conversor AD.

O sinal de baixa frequência (ch4), após ser filtrado por PB de primeira ordem ( $F_c = 50$  Hz), é atenuado por divisor resistivo para se adequar aos limites de tensão do conversor.

O circuito para aquisição da FVP é apresentado na Figura 3.5. Este circuito tem uma tensão de saída proporcional à corrente necessária para manter o termistor NTC (QTMB-16C3 - *Quality Thermistor*) a uma temperatura aproximadamente constante; temperatura na qual, o valor de resistência do NTC é similar a R2, equilibrando a ponte.



**Figura 3.5: Módulo de condicionamento analógico do sinal de FVP.**

(Adaptado de Baggio, 2009)

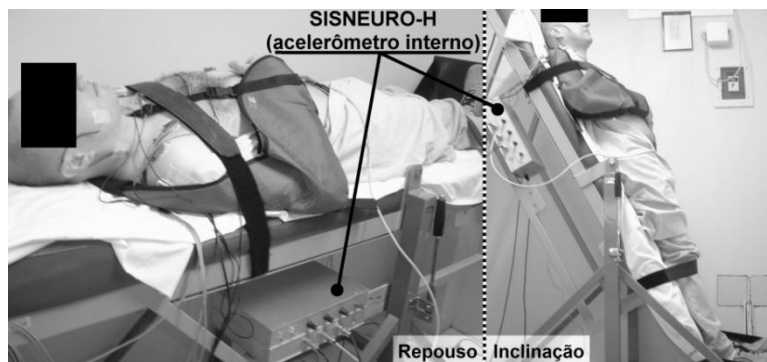
Posicionando o termistor à frente da narina do paciente, o fluxo de ar da respiração altera a temperatura do termistor (e assim, a resistência), desequilibrando a tensão nos terminais da ponte. A diferença de tensão na ponte é amplificado por um AI (AD620) configurado para ganho ajustável entre 2 e 40, cujo sinal de saída atua

na base de transistor para controlar o nível de corrente que passa pelo termistor. A realimentação negativa busca alterar a potência dissipada no NTC para manter a sua temperatura constante (resistência próxima a  $R_2$ ) e assim, o equilíbrio da ponte. O número de respirações por minuto é obtido a partir da forma de onda da corrente suprida ao NTC. Para evitar *aliasing*, um filtro PB ( $F_c = 10$  Hz) de primeira ordem é utilizado.

Para registrar o instante de inclinação durante o TI, utiliza-se o sinal de saída de acelerômetro (ADXL311 - *Analog Devices*) posicionado dentro da caixa do SISNEURO que é fixada junto ao leito do exame (Figura 3.6).

O sinal proveniente do acelerômetro é filtrado por PB de primeira ordem com  $F_c$  de 10 Hz. O sinal filtrado é registrado a 1250 sps por meio do canal ch6 do ADC.

Este sinal permite identificar o exato instante em que o paciente é levado da fase de repouso (inclinação de  $0^\circ$ ) à fase de inclinação passiva (inclinação de  $70^\circ$ ) e o momento de retorno à posição supina. Assim, registra-se quando alterações nos demais sinais captados devem ocorrer.



**Figura 3.6: SISNEURO-H alocado junto ao leito utilizado no TI.**

SISNEURO-H fixado junto ao leito do TI. Acelerômetro no interior da caixa do SISNEURO-H registra as alterações na posição do paciente submetido ao TI. Em repouso, a inclinação é  $0^\circ$ ; na fase de inclinação, o ângulo registrado é de  $70^\circ$ .

(Adaptado de Baggio, 2009)

O *hardware* descrito nesta seção, após aprovação do CEPSPH (Apêndice A), foi utilizado *in vivo* e *in loco* para a aquisição de sinais

fisiológicos durante o TI.

O *software* desenvolvido para controle do SISNEURO-H e para registro dos sinais digitalizados é descrito na próxima seção.

### 3.2.2. *Software* - SISNEURO-S

O *software* (SISNEURO-S) foi desenvolvido em linguagem C++, utilizando compilador *C++Builder™* da *Borland®*, para ser executado pelo sistema operacional *MS-Windows XP®* ou *MS-Windows Vista®*.

O SISNEURO-S é responsável pela recepção das formas de ondas amostradas, sua apresentação em tempo real na tela do *notebook* e seu armazenamento no disco rígido. É possível configurar no mesmo, quais canais do AD serão registrados e quais sinais serão exibidos na tela.

Quando a opção “Novo registro” é selecionada, o SISNEURO-S envia instrução para que o SISNEURO-H inicie a conversão, a transmissão dos dados e a exibição na tela do *notebook*. Paralelamente, um arquivo em formato binário (*16 bits Intel PCM*) é gerado para cada um dos sinais registrados.

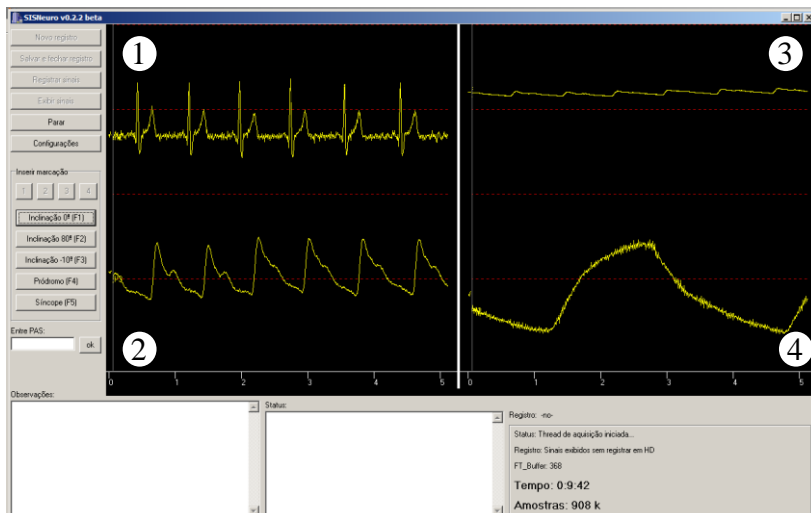
Além dos arquivos contendo cada um dos sinais amostrados, o SISNEURO-S gera outros dois arquivos. Um para armazenar as anotações realizadas pelo pesquisador; outro para eventos do registro: início, término, pausas, duração e tamanho.

O arquivo de anotações armazena comentários. As teclas de função (F2 a F5) permitem o registro, neste arquivo, dos instantes de pródromo, estímulo farmacológico, síncope e recuperação da consciência.

O arquivo de eventos pode também registrar ocorrências de falhas no sistema tais como, desconexão acidental do cabo USB, corte na alimentação do SISNEURO-H e sobrecarga do processador do *notebook* ocasionada pela execução de outros programas em segundo plano (*background*) no sistema operacional multitarefa *MS-Windows®*.

O tempo de registro e o volume gerado de dados são exibidos na tela principal do SISNEURO-S, sendo atualizados a cada segundo. O estado da conexão USB é também indicado na tela principal. O usuário pode acompanhar a utilização do *buffer* USB para identificar alguma falha na conexão ou na transmissão dos dados.

A Figura 3.7 reproduz tela do SISNEURO-S durante registro em laboratório.



**Figura 3.7: Tela principal do SISNEURO-S.**

Interface do SISNEURO-S com exibição de sinais de ECG (1), componente de alta frequência do FPG (2), FPG completo (3) e FVP (4).

(Adaptado de Baggio, 2009)

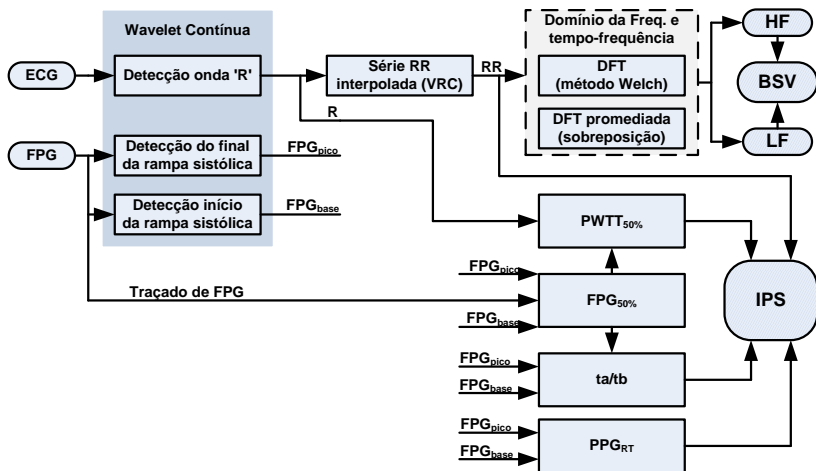
O SISNEURO viabilizou a aquisição e registro simultâneo dos sinais necessários para a pesquisa (ECG, FPG, FVP e acelerômetro).

A próxima seção descreve a metodologia de processamento digital de sinais para obtenção dos índices de auxílio ao diagnóstico de síncope.

### 3.3. Metodologia Proposta e Implementação

Esta seção apresenta a metodologia e as técnicas de processamento digital de sinais (PDS) utilizadas para a obtenção do balanço simpatovagal (BSV) e para a investigação de índice preditivo de síncope (IPS).

A Figura 3.8 mostra as etapas de processamento utilizadas para obter as séries necessárias ao cálculo dos índices que se propõe investigar (IPS, BSV e potências LF e HF). O processamento é realizado *offline*, ou seja, após os sinais terem sido adquiridos do paciente.



**Figura 3.8: Principais etapas do processamento digital de sinais para a obtenção do BSV e IPS.**

Etapas de processamento digital dos sinais de ECG e FPG para obtenção dos índices analisados: potências LF e HF; balanço simpátovagal (BSV) e IPS. Detalhamento do processamento destes sinais é apresentado no texto.

Inicialmente, são detectados marcos de interesse nos sinais de ECG (pico da onda 'R') e de FPG (base e pico da rampa sistólica). A partir destes marcos, são obtidas as séries:  $PWT_{50\%}$ ,  $ta/tb$ ,  $FPG_{RT}$  e a série RR (seção 2.5). Estes últimos são utilizados no cálculo do IPS proposto.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), obtida da série RR, é utilizada para calcular o BSV instantâneo e médio: 1) Obtém-se a transformada discreta de Fourier (DFT) da série RR interpolada (256 amostras, janela de Hamming, 75% de sobreposição (Welch, 1967) para viabilizar o cálculo da potência LF e HF em função do tempo e, a partir destas, o BSV em função do tempo 2) Com os valores calculados no passo anterior, obtém-se o BSV médio para diferentes intervalos de interesse. Estas etapas de PDS aqui relatadas são melhor detalhadas a seguir.

Além dos sinais de ECG e FPG, realiza-se também a leitura dos valores de PAS (registrados pelo equipamento TEB® do SOS-Cárdio, previamente sincronizado com SISNEURO) e das marcações relativas aos momentos de inclinação e retorno à posição supina por meio de



acelerômetro. Registra-se ainda, o momento de aplicação de nitroglicerina sublingual (TNG) e final de exame (anotações do pesquisador).

### 3.3.1. Detecção de Singularidades no ECG

Diversas técnicas vêm sendo propostas para detectar singularidades no sinal de ECG; entre elas, encontram-se algoritmos baseados na derivada do sinal de ECG, em banco de filtros, redes neurais e wavelets (Köhler, 2002).

Para o caso específico de detecção de singularidades em ECG, as técnicas de wavelets têm fornecido alta sensibilidade e especificidade, quando comparadas às outras técnicas (Ghaffari, 2008). Em se tratando de detecção da onda R, a utilização de wavelets encontra-se bem estabelecida, permitindo o emprego de técnicas propostas por trabalhos anteriores (Legarreta, 2003; Velchev, 2008; Mallat, 2009).

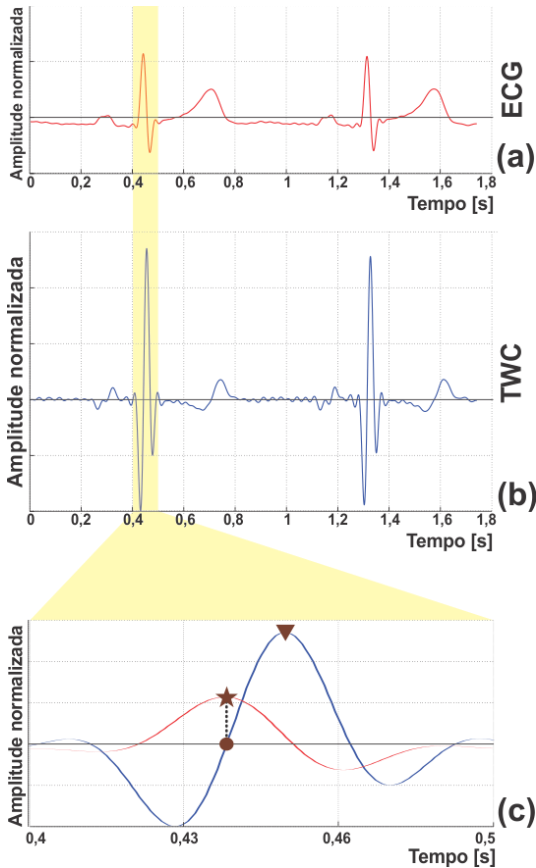
Neste trabalho, optou-se pelo uso de transformada wavelet contínua (TWC) utilizando a análise de máximo módulo (MM - *Modulus Maxima*) (Li, 1995; Legarreta, 2005; Ghaffari, 2008). O algoritmo implementado é fundamentado no trabalho de Ghaffari *et al.* (2008), que resultou em sensibilidade de 99,91% e preditividade de 99,72% quando testado com o banco de sinais do MIT/BIH.

A escolha da família de wavelets a ser utilizada baseia-se principalmente no tipo de estudo e na morfologia do sinal investigado. Esta escolha estabelece a relação de compromisso entre as resoluções de tempo e frequência. A resolução temporal é importante para determinação do momento em que a singularidade ocorre, enquanto a banda de frequência de cada escala da wavelet permite melhor definir a singularidade que se busca identificar. Em função desta relação de compromisso, utilizou-se wavelet-mãe Haar, conforme proposto por Ghaffari *et al.* (2008).

Como já mencionado, a frequência de amostragem para o sinal de ECG é de 1250 Hz. Os componentes de frequência do complexo 'QRS' encontram-se entre 8 e 18 Hz (Legarreta, 2005). A derivada da função Gaussiana na escala  $2^4$  foi utilizada como wavelet para a detecção da onda 'R', tendo banda de passagem centrada em 15,6 Hz para a frequência de amostragem de 1250 Hz.

A Figura 3.9 exibe traçado de ECG e seus correspondentes coeficientes na escala  $2^4$  da TWC. O complexo QRS é localizado por

meio da detecção de pico da TWC (triângulo na Figura 3.9.c), sendo o cruzamento de zero que o antecede (círculo na Figura 3.9.c), marco da onda R (estrela na Figura 3.9.c).



**Figura 3.9: Ilustração de traçado de ECG e respectiva TWC para detecção de singularidade.**

A partir do traçado de ECG (a) são obtidas as variações temporais do coeficiente na escala  $2^4$  da TWC (b). As formas de onda no intervalo com fundo amarelo em (a) e (b) são apresentadas superpostas e expandidas em (c); nesta figura, pode-se observar o pico (triângulo) no traçado do coeficiente da TWC. O cruzamento de zero (círculo) que antecede este pico corresponde ao pico do complexo QRS (onda R identificado pela estrela).

A Figura 3.10 exibe o fluxograma do algoritmo para a detecção da onda R ilustrada na Figura 3.9.

Os 10 primeiros segundos da TWC são inspecionados para que o máximo valor encontrado (MM) seja registrado. Estabelece-se um limiar de detecção que corresponde a 70% do valor de MM encontrado no passo anterior.

Inicia-se o laço no algoritmo para detectar o ponto na TWC com valor superior ao limiar estabelecido. Caso ponto na TWC com valor superior ao limiar não seja detectado em um intervalo de dois segundos, reduz-se o limiar em 10% e retrocede-se 2 segundos para nova inspeção da TWC.

Repete-se este procedimento até que ponto acima do limiar seja detectado ou até que a redução do limiar atinja 30% do valor de MM.

A restrição do limiar ao mínimo de 30% do MM objetiva evitar que ruído seja detectado como complexo QRS. Caso o limiar atinja 30% do valor de MM, avança-se 2 segundos na inspeção e reinicia-se a busca por novo ponto na referida escala da TWC.

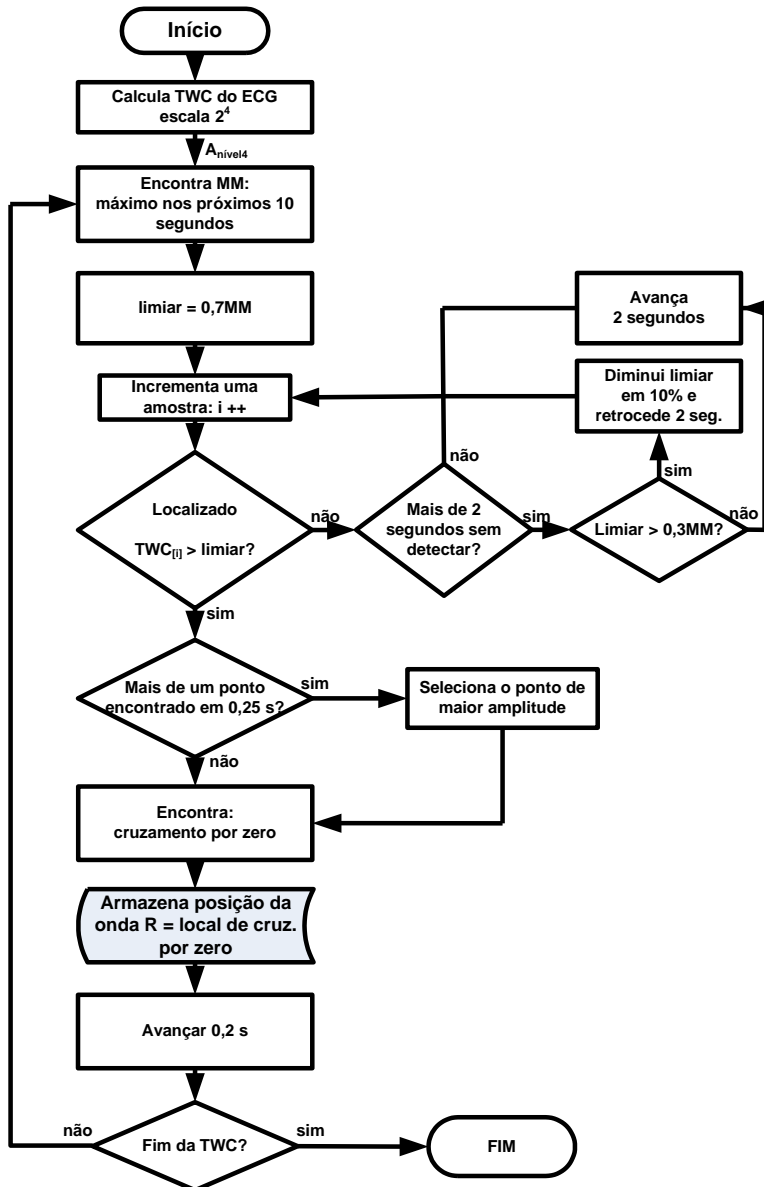
Se mais de um ponto com valor superior ao limiar for detectado em um intervalo de 0,25 segundos, considera-se apenas aquele de maior valor, ou seja, o pico da onda.

A partir do ponto de máximo detectado na TWC, busca-se o cruzamento por zero nas amostras passadas para identificar a localização da onda R (Figura 3.9). A posição é registrada, gerando um vetor com todas as posições das ondas R (resolução de 800 microssegundos).

O MM é recalculado a cada nova detecção de onda R, assumindo o valor médio entre o MM anterior e MM calculado com base na última onda R detectada. Este valor é utilizado para determinar novo limiar que corresponde a 70% do valor do MM atualizado.

Realizada a detecção da onda R do ciclo cardíaco em análise, avança-se 0,2 segundos na TWC para garantir o término da análise no presente ciclo cardíaco e continua-se a inspeção para detecção da próxima onda R (ciclo cardíaco seguinte). Repete-se até o término do registro.

O algoritmo descrito nesta seção gera vetor contendo a série com as posições dos picos das ondas R detectadas. A partir deste vetor, calcula-se a série RR necessária para a análise da VFC.

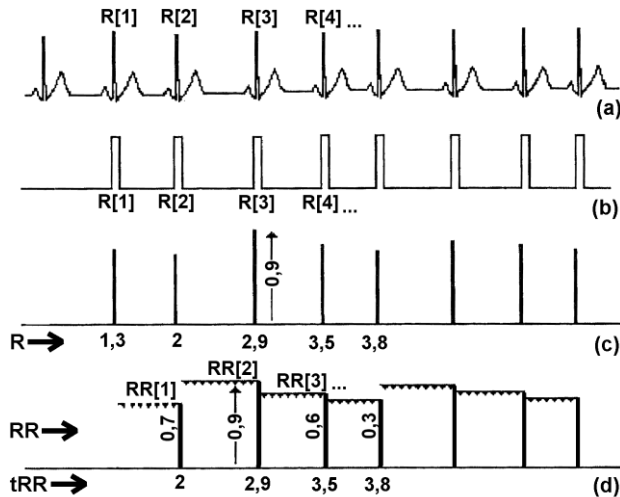


**Figura 3.10:** Fluxograma do algoritmo de detecção de ondas R.

### 3.3.2. Cálculo da Série RR do ECG e da Frequência Cardíaca

A série RR é utilizada no cálculo dos índices investigados neste trabalho, cita-se: BSV e IPS. A Figura 3.11 ilustra as etapas para a obtenção dos intervalos RR e da base de tempo do intervalo RR ( $tRR$ ).

A partir do vetor que contém as posições onde foram detectadas as ondas R (Figura 3.11.c), calcula-se a diferença de tempo entre ondas R consecutivas (Figura 3.11.d). Cada diferença de tempo origina um intervalo RR.



**Figura 3.11: Obtenção da série RR a partir de ECG.**

O ECG (a) é processado para detectar o complexo QRS (b). A série R (c) contém o instante (em segundos) de ocorrência das ondas R. Em (d), observa-se a construção da série RR como sendo a diferença entre ondas R consecutivas. Ainda em (d), tem-se a série  $tRR$  que registra o instante de ocorrência de cada onda R (adaptado de Shin, 1989).

Após a obtenção da série RR composta pela diferença entre os instantes de ocorrência dos picos das ondas R consecutivas, um vetor com  $n$  pontos de ondas R dará origem a um vetor RR de tamanho  $n-1$  (Equação 3.1).

$$RR_{[1...n-1]} = R_{[2...n]} - R_{[1...n-1]} \quad (3.1)$$

Por meio da Equação 3.2, obtém-se o vetor com o instante de ocorrência de cada intervalo RR.

$$tRR_{[1...n-1]} = R_{[2...n]} \quad (3.2)$$

Para compor a sequência RR, são utilizados somente os intervalos que satisfaçam a condição:  $0,25s \leq RR \leq 2s$ . Em geral, batimentos ectópicos e falhas de detecção não satisfazem tal condição, sendo, portanto, descartados e os batimentos vizinhos interpolados. Se mais de 10% dos intervalos RR não satisfizerem a condição acima, os dados do paciente são descartados da pesquisa.

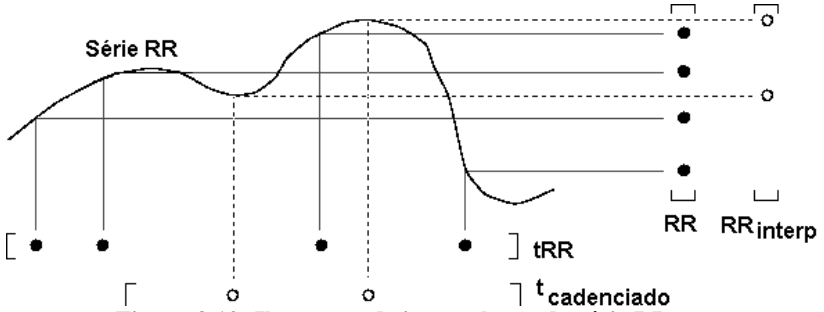
Na Figura 3.11.d, pode-se observar que os intervalos RR não são constantes, ou seja, sua frequência de amostragem é variável.

Faz-se necessária a amostragem a intervalos uniformes de tempo (base de tempo cadenciada) para filtragem do sinal RR, assim como para poder transformar o sinal RR do domínio do tempo para o domínio da frequência.

Estudo avaliando métodos de interpolação do sinal de VFC foi desenvolvido por Carvalho *et al.* (2002), onde a técnica de *splines* resultou na menor carga computacional e com desempenho adequado às necessidades deste trabalho.

Desta forma, neste trabalho adotou-se técnica de interpolação de polinômio (método cúbico) para gerar série  $RR_{interp}$  com base de tempo constante (uniformemente amostrada) (González, 1998; Niskanen, 2004).

A Figura 3.12 ilustra a interpolação de uma série RR. Neste trabalho, a interpolação cúbica foi realizada com sobre-amostragem gerando nova série  $RR_{interp}$  com frequência de amostragem de 6 sps.



**Figura 3.12: Ilustração de interpolação da série RR.**

A série RR e sua base de tempo ( $t_{RR}$ ) são interpoladas para se obter amostras em intervalo constante, dando origem à série  $RR_{interp}$ .

A FC também pode ser obtida por meio dos intervalos RR. O inverso do intervalo RR, multiplicado por 60, fornece a frequência cardíaca instantânea ( $FC_{inst}$ ) em batimentos por minuto (BPM) (Equação 3.3) (Task Force, 1996).

$$FC_{inst[BPM]} = 60 \cdot \frac{1}{RR_{[s]}} \quad (3.3)$$

A frequência cardíaca média (FC) é obtida utilizando-se a média dos intervalos RR dos últimos 60 segundos (Equação 3.4) (Task Force, 1996).

$$\overline{FC}_{[BPM]} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n FC_{inst[i]} \quad (3.4)$$

A Figura 3.13 exibe fluxograma do algoritmo implementado para executar as operações descritas nesta seção.

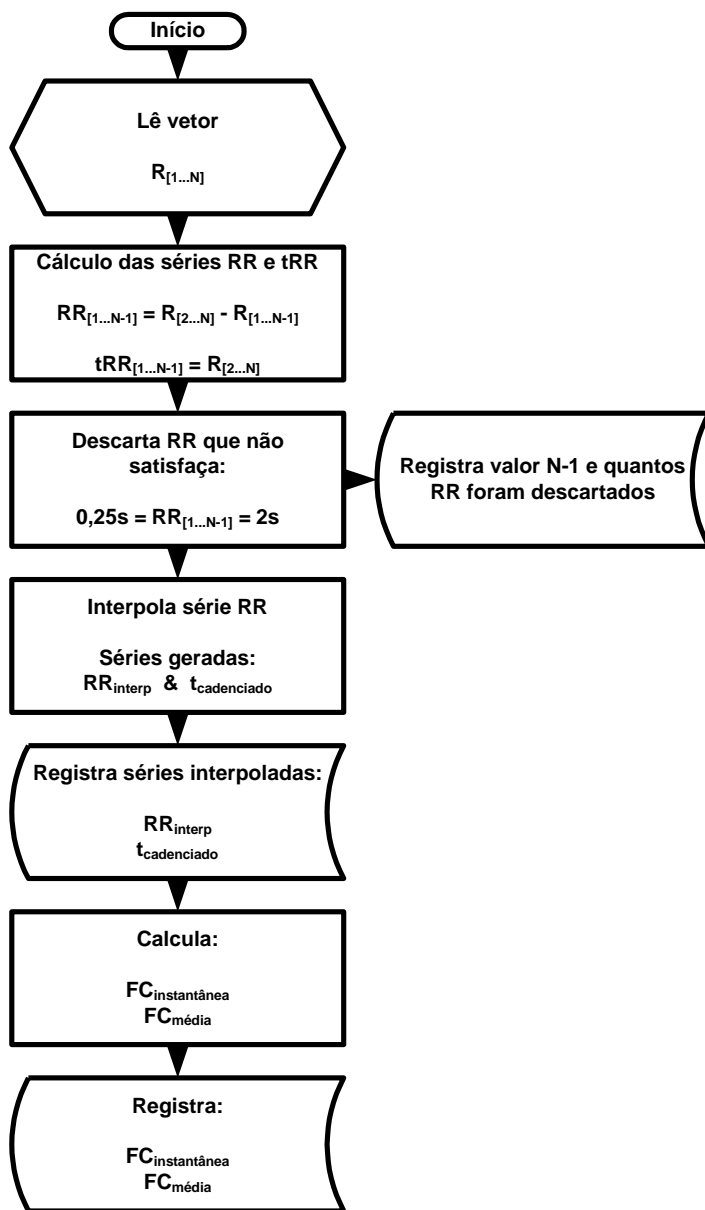


Figura 3.13: Fluxograma para cálculo de série RR interpolada e frequência cardíaca instantânea e média.



A variabilidade inerente dos intervalos RR faz com que a frequência cardíaca instantânea também varie em função do tempo. Esta alteração dos intervalos RR (série RR) é denominada variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Na seção 3.3.3, descreve-se a metodologia adotada para cálculo do BSV obtido a partir de espectrograma da VFC.

### 3.3.3. Cálculo do BSV

A partir da análise espectral da VFC, calcula-se o BSV médio em cada fase do TI (fase de repouso, inclinação passiva e inclinação com TNG). A Figura 3.14 apresenta os procedimentos para o cálculo do BSV que são detalhados a seguir.

Os componentes de frequência da série  $RR_{interp}$  estão entre 0,04 e 0,4 Hz. Para atenuar a linha de base e as componentes de muita baixa frequência (VLF - *Very Low Frequency*) da série  $RR_{interp}$  (Malik, 1996), fez-se uso de filtro digital Butterworth passa-altas de quinta ordem com frequência de corte em 0,03 Hz. Para não alterar a fase da série, a mesma foi filtrada em direção direta e reversa.

Depois de filtrado, o sinal é segmentado em três intervalos, utilizando as marcações que identificam as três fases do TI: repouso, inclinação passiva e inclinação com uso de nitroglicerina sublingual (TNG). Deve-se observar que esta última fase está presente apenas quando o paciente não apresenta síncope espontaneamente com a inclinação do leito.

Para cálculo do espectro de potência, fez-se uso da transformada discreta de Fourier (DFT) pelo método de Welch com janelamento Hamming (Welch, 1967; Ifeachor, 1993; Clifford, 2002; Boardman, 2002). A DFT foi aplicada a 256 amostras com sobreposição de 192 amostras (sobreposição de 75%). Para uma frequência de amostragem de 6 sps, tem-se resolução de 0,0234 Hz.

O cálculo da energia para as faixas LF e HF foi realizado pelo método de integração numérica (cálculo de área abaixo da curva). Devido à resolução em frequência obtida (0,0234 Hz), a potência da banda LF foi calculada entre 0,046 a 0,14 Hz. Para a banda HF, o cálculo foi realizado entre 0,16 e 0,39 Hz.

Depois de calculada, para cada uma das fases do TI, a energia nas bandas LF e HF, obteve-se o BSV pela relação LF/HF.

Nesta seção, foi descrita a metodologia para obtenção do BSV em função do tempo, calculado a partir da DFT aplicada a intervalos

consecutivos da VFC.



Figura 3.14: Fluxograma para cálculo de BSV a partir da VFC.

Esta seção descreveu a metodologia adotada para a obtenção das energias das bandas LF, HF e do BSV calculados a partir análise espectral da VFC. Isto possibilitou verificar as alterações do BSV em função dos principais eventos/fases do TI (repouso, inclinação passiva e inclinação com uso de TNG).

Na seção 3.3.4, descreve-se a metodologia desenvolvida para acompanhar a alteração do BSV ao longo do tempo.

### **3.3.4. Cálculo do BSV Instantâneo**

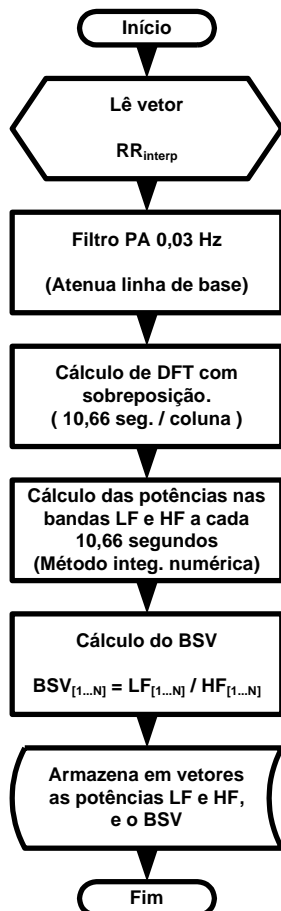
O BSV foi calculado para intervalos consecutivos tal que o seu comportamento ao longo do exame possa ser observado (Figura 3.15).

A atenuação da linha de base da série RR interpolada é realizada por meio de filtro digital Butterworth passa-altas de quinta ordem com frequência de corte em 0,03 Hz (seção 3.3.3).

O espectro foi calculado aplicando-se DFT a 256 amostras (42,66 segundos para frequência de amostragem de 6 sps). Nova DFT é calculada após o avanço de 64 amostras da janela, resultando numa sobreposição de 192 amostras. Desta forma, tem-se resolução temporal de 10,66 segundos, ou seja, uma análise espectral a cada 10,66 segundos.

Para cada DFT, calcula-se a potência nas bandas LF e HF e, a partir destes, o BSV. Assim, a cada 10,66 segundos têm-se uma medida do BSV.

Os índices descritos nas seções 3.3.2 a 3.3.4 foram obtidos a partir da onda R do ECG (seção 3.3.1). O sinal de FPG é também utilizado para a extração de índices, sendo necessário detectar marcos específicos no sinal de FPG. A seção 3.3.5 descreve a metodologia para identificação de pontos de interesse no sinal de FPG.

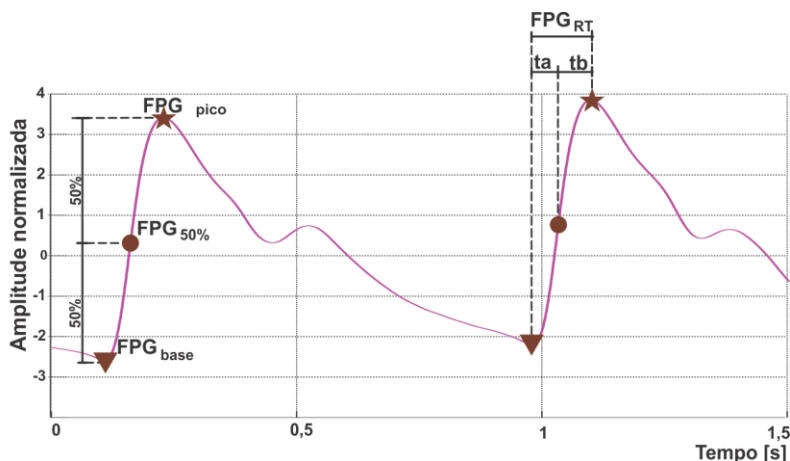


**Figura 3.15:** Fluxograma para obtenção do BSV ao longo do tempo.

### 3.3.5. Detecção de Singularidades no FPG

As singularidades que se deseja detectar no traçado de FPG são necessárias para o cálculo dos índices investigados: PWTT,  $FPG_{RT}$  e  $ta/tb$ .

A Figura 3.16 ilustra as singularidades de interesse no traçado de FPG (base, pico e ponto médio), juntamente com os índices calculados por meio destes pontos do FPG ( $FPG_{RT}$ ,  $ta$  e  $tb$ ).



**Figura 3.16: Traçado de FPG com a identificação de singularidades e medidas de interesse.**

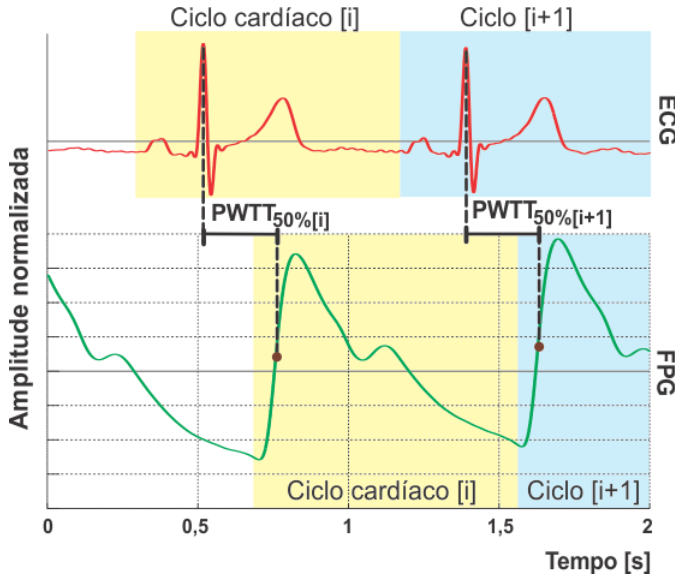
Na primeira forma de onda, destaca-se as singularidades de interesse: base ( $FPG_{base}$ ) do pulso sistólico do FPG (triângulo), pico ( $FPG_{pico}$ ) do FPG (estrela) e 50% da amplitude ( $FPG_{50\%}$ ) entre base e pico (ponto). Na segunda forma de onda, mostra-se a obtenção de  $FPG_{RT}$ ,  $ta$  e  $tb$ .

Além dos índices citados ( $FPG_{RT}$ ,  $ta$  e  $tb$ ), o FPG é utilizado para calcular, em conjunto com o ECG, o PWTT: tempo decorrido entre a onda R e o  $FPG_{50\%}$  de um mesmo ciclo cardíaco (Figura 3.17).

A correta medida do PWTT requer sincronismo no registro do ECG e FPG, demandando a aquisição simultânea e cuidados no emprego de técnicas do processamento digital de sinais. Para cada onda R detectada, o traçado de FPG da sístole resultante é inspecionado em busca de singularidades.

A seguir, descreve-se a metodologia desenvolvida para a detecção das singularidades mencionadas do FPG.

A wavelet derivada da função Gaussiana utilizada para detecção de singularidades no ECG (seção 3.3.1) foi também empregada para a detecção de singularidades no FPG, sendo, contudo adotada a escala  $2^3$ . A frequência de amostragem e os filtros utilizados nos sinais de ECG e FPG são iguais, evitando-se assim a inserção de diferenças entre os sinais, o que comprometeria o cálculo dos demais sinais que são obtidos em função de atrasos temporais entre os referidos sinais.



**Figura 3.17: Ondas de ECG e FPG pertencentes ao mesmo ciclo cardíaco para cálculo de PWTT.**

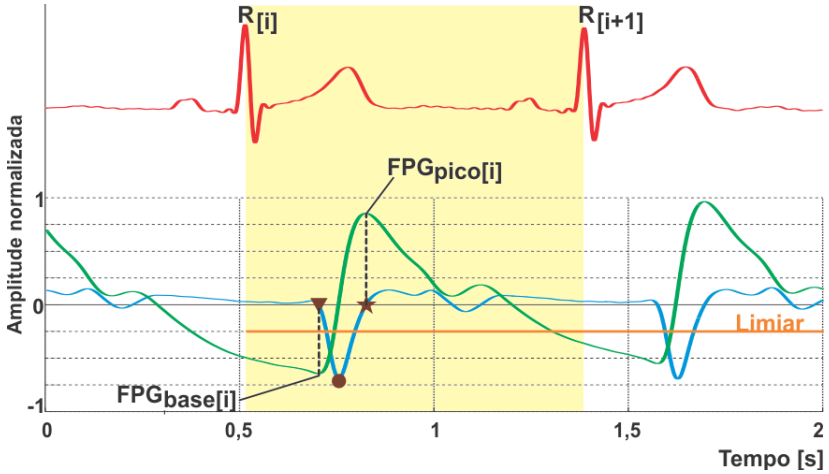
O PWTT é intervalo entre a onda R e o  $FPG_{50\%}$  de um mesmo ciclo cardíaco. Exemplos de medida para o ciclo cardíaco [i] (fundo amarelo) e ciclo cardíaco [i+1] (fundo azul).

Considerando-se que as singularidades detectadas no ECG e no FPG devam pertencer ao mesmo ciclo cardíaco, a varredura em busca de singularidades no FPG é realizada entre duas ondas R ( $R_{[i]}$  e  $R_{[i+1]}$ ). Para efeito de cálculo do PWTT, as singularidades detectadas ficam relacionadas à primeira onda  $R_{[i]}$ . O procedimento é repetido para todos os ciclos cardíacos.

A Figura 3.18 exhibe época de sinais de ECG, FPG e TWC. Este último corresponde à aplicação de wavelet ao sinal de FPG.

A Figura 3.19 exhibe o fluxograma para a detecção de singularidades no sinal de FPG.

Inicialmente, estabelece-se o limiar para detecção como sendo 30% da menor amplitude da TWC observada em um intervalo de 20 segundos de janela móvel; ou seja, 30% do menor valor entre os intervalos  $R_{[i]}$  e  $R_{[i]}+20s$  (Figura 3.18).



**Figura 3.18: Detecção de singularidades no FPG por meio de TWC.**

A TWC (traço azul) do FPG (traço verde) é inspecionada para detecção de ocorrência da menor amplitude (ponto) que seja inferior ao limiar de detecção (linha laranja). Tendo como referência a menor amplitude (ponto), detecta-se cruzamento por zero nas amostras passadas (triângulo) e futuras (estrela) que correspondem ao  $FPG_{base}$  e  $FPG_{pico}$ , respectivamente. O fundo amarelo destaca o ciclo cardíaco em análise, sendo este delimitado pelas ondas  $R[i]$  e  $R[i+1]$  do ECG (traço vermelho).

O menor valor da TWC entre  $R[i]$  e  $R[i+1]$  que satisfaça a condição descrita no parágrafo anterior é utilizado como referência na busca pelas singularidades no FPG.

Para o ciclo cardíaco sob análise, o cruzamento por zero que se segue ao pico negativo na TWC corresponde ao pico na onda de FPG. O cruzamento por zero que antecede o pico negativo corresponde ao  $FPG_{base}$  (Figura 3.18).

Este procedimento é repetido para todos os  $N$  ciclos cardíacos amostrados, delimitados pelas ondas  $R[i]$  e  $R[i+1]$ ,  $1 \leq i \leq N-1$ .

Nesta seção, a metodologia desenvolvida para detecção de singularidades no sinal de FPG foi descrita.

Os pontos detectados são utilizados para cálculo dos índices investigados neste trabalho, cita-se:  $FPG_{RT}$ ,  $ta/tb$ ,  $PWTT$  e  $IPS$  (seções 3.3.6 a 3.3.9).

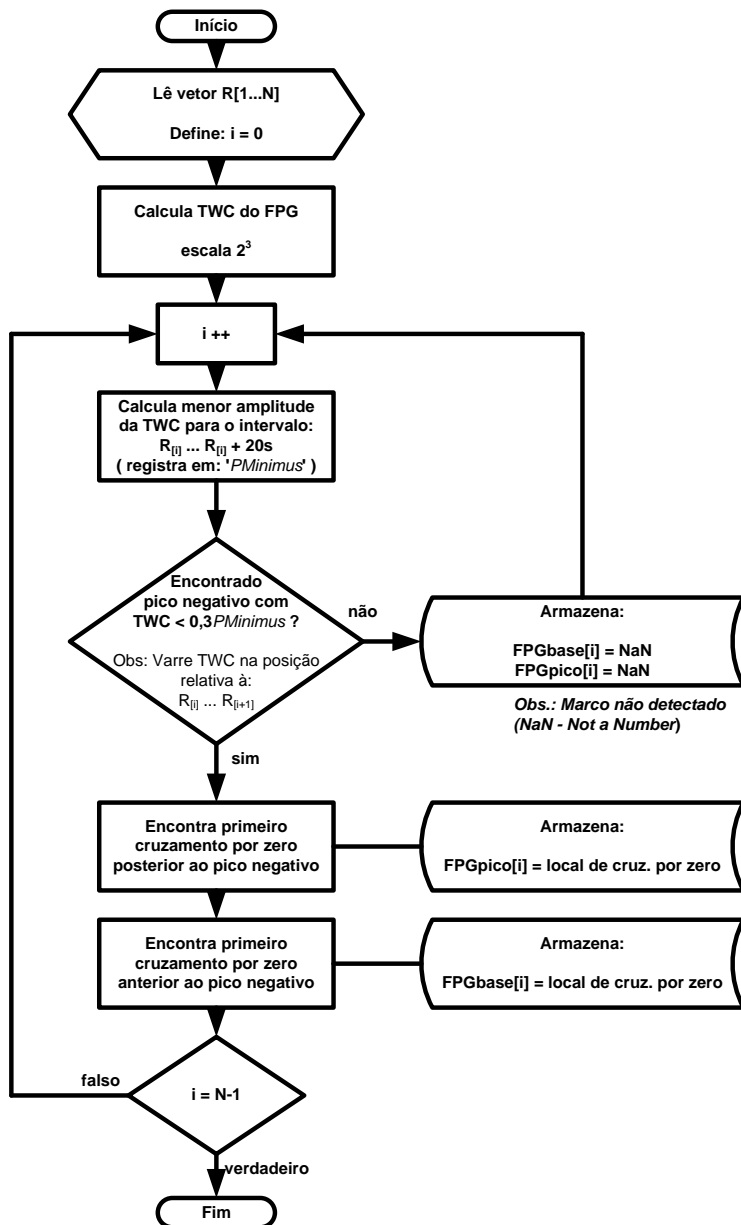
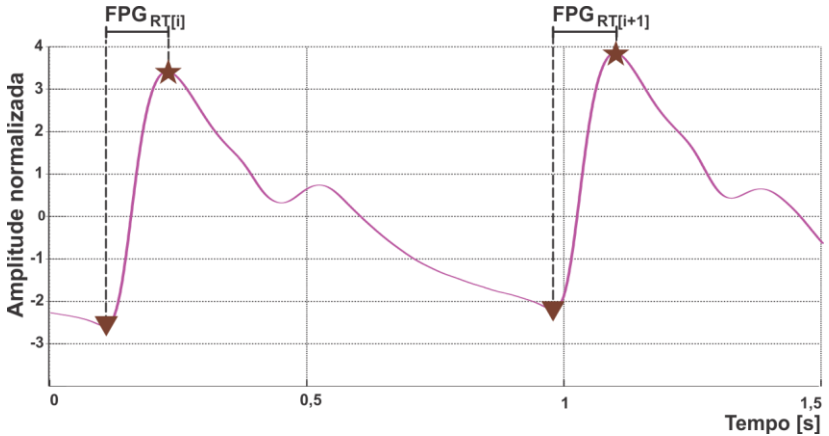


Figura 3.19: Fluxograma do algoritmo de detecção de singularidades no FPG.



### 3.3.6. Cálculo do Índice $FPG_{RT}$

O índice  $FPG_{RT}$  é o tempo de subida da forma de onda do FPG que corresponde à sístole cardíaca (Figura 3.20). A série  $FPG_{RT}$  é constituída pelo conjunto de intervalos entre  $FPG_{base}$  e  $FPG_{pico}$  (seção 3.3.5).



**Figura 3.20: Tempo de subida da forma de onda que corresponde à sístole no FPG.**

O índice  $FPG_{RT}$  é calculado pelo intervalo entre  $FPG_{base}$  (triângulo) e  $FPG_{pico}$  (estrela) do sinal de FPG. O conjunto de índices  $FPG_{RT}[1...N]$  compõe a série  $FPG_{RT}$ .

A Figura 3.21 mostra o fluxograma do algoritmo para o cálculo da série  $FPG_{RT}$ .

Após a obtenção da série  $FPG_{RT}$ , realiza-se a sua interpolação para gerar sinal amostrado com período constante. Adota-se a mesma metodologia empregada na interpolação da série RR descrita na seção 3.3.2.

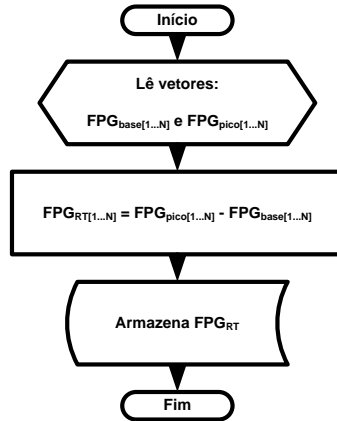


Figura 3.21: Fluxograma para cálculo da série  $FPG_{RT}$ .

### 3.3.7. Cálculo do Índice $ta/tb$

As séries  $FPG_{base}$  e  $FPG_{pico}$ , previamente obtidas (seção 3.3.5), são utilizadas para determinar o ponto médio da rampa de subida do FPG. Estes três pontos viabilizam o cálculo da série  $ta/tb$  (Figura 3.22).

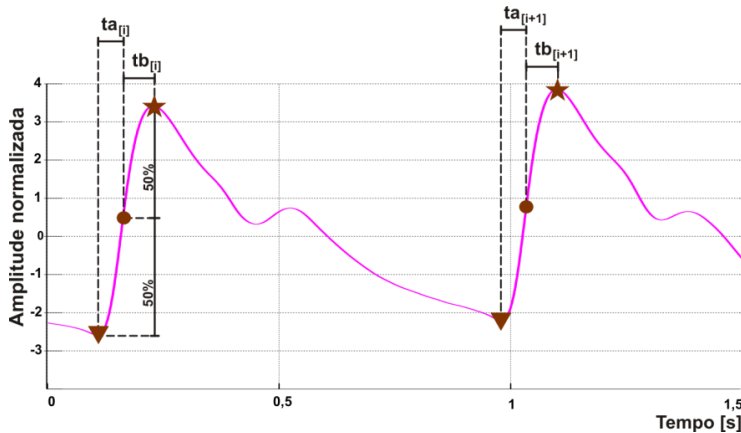
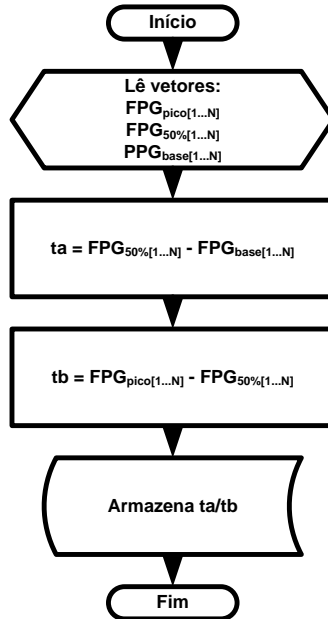


Figura 3.22: Sinal de FPG e marcos para o cálculo de  $ta/tb$ .

$ta$  é o intervalo entre  $FPG_{base}$  (triângulo) e o  $FPG_{50\%}$  (ponto).  $tb$  é a diferença entre  $FPG_{50\%}$  e  $FPG_{pico}$  (círculo).

O índice  $ta$  é o intervalo decorrido entre  $FPG_{base}$  e o instante em que o FPG atinge o valor médio da rampa sistólica ( $FPG_{50\%}$ ). O  $tb$  é a medida de tempo entre o  $FPG_{50\%}$  e  $FPG_{pico}$ . Como ambos representam intervalos de tempo, expresso em segundos, a relação  $ta/tb$  é adimensional.

A Figura 3.23 mostra o fluxograma do algoritmo desenvolvido para obtenção de série do índice  $ta/tb$ .



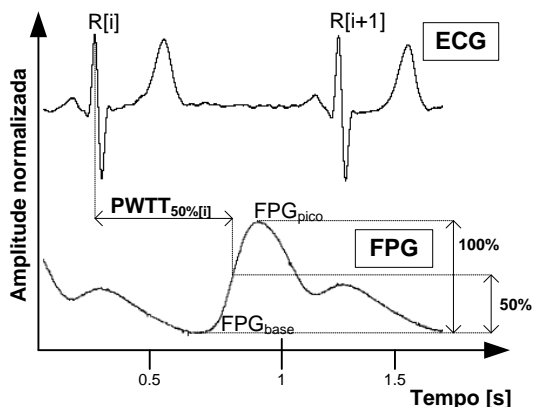
**Figura 3.23: Fluxograma do cálculo de  $ta/tb$ .**

Tendo sido descrita a metodologia para a obtenção de índices a partir do FPG, aborda-se a obtenção de índice a partir do ECG e FPG na próxima seção.

### 3.3.8. Cálculo do Índice PWTT

Para o cálculo do *Pulse Wave Transit Time* (PWTT), duas séries descritas nas seções anteriores são utilizadas: a série com detecções de onda R do ECG (seção 3.3.1) e a série  $FPG_{50\%}$  (seção 3.3.5). A Figura

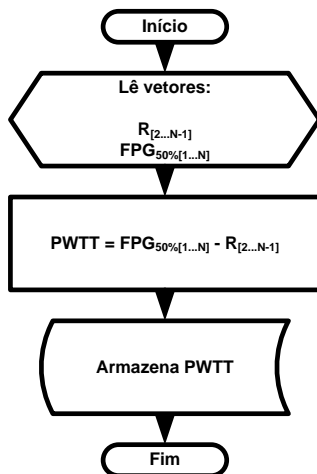
3.24 ilustra como é medido o intervalo entre a onda R do ECG e o  $FPG_{50\%}$  para um dado ciclo cardíaco.



**Figura 3.24: Tempo de transição da onda de pulso.**

O tempo de transição da onda de pulso (*Pulse Wave Transit Time* - PWTT) é o atraso eletromecânico entre onda R e  $FPG_{50\%}$  de um mesmo ciclo cardíaco.

O procedimento de subtração entre os instantes de ocorrência das ondas R do ECG e  $FPG_{50\%}$  é sumarizado na Figura 3.25.



**Figura 3.25: Fluxograma para cálculo de PWTT.**

Na seção 3.3.9, apresenta-se a metodologia de obtenção do índice de predição de síncope (IPS) proposto neste trabalho.

### 3.3.9. Cálculo do IPS

Na seção 2.5, descreveu-se a relevância fisiológica dos sinais e índices investigados. As técnicas utilizadas para a obtenção destes índices são descritas nas seções 3.3.1 a 3.3.8.

Neste trabalho, propõe-se o cálculo de um índice preditivo de síncope (IPS) fundamentado no comportamento dos índices acima listados durante o TI. Para tal, foi considerado:

1) Há maior aumento na FC dos pacientes sedentários ou com resposta não fisiológica e/ou patológica ao TI quando comparados aos indivíduos não sedentários e com resposta negativa ao TI. Portanto, utilizou-se o intervalo RR no denominador da equação proposta do IPS (Equação 3.3), ou seja, um aumento na FC corresponde a um aumento do IPS.

2) Há significativa redução do tempo de subida do FPG (decorrente do aumento de contratilidade cardíaca) em pacientes com síncope iminente quando comparado aos indivíduos com resposta negativa ao TI. Assim, o  $FPG_{RT}$  foi também utilizado no denominador da equação do IPS.

3) Há queda excessiva da PAS antecedendo a síncope, sendo o PAS inversamente proporcional ao  $PWTT_{50\%}$ . Assim, o  $PWTT_{50\%}$  foi incluído no numerador da equação do IPS.

4) Há acentuada vasoconstrição periférica em pacientes em iminência de síncope (exemplo: palidez). O índice  $ta/tb$  aumenta com a vasoconstrição. Assim, este índice foi incluído ao numerador do IPS.

Em conclusão, com base nas observações descritas acima, foram observadas as seguintes relações para a proposição de cálculo do IPS:

$$\begin{array}{llll} \text{Numerador:} & PWTT_{50\%} & \text{e} & ta/tb; \\ \text{Denominador:} & RR & \text{e} & FPG_{RT}. \end{array}$$

Deve-se salientar, contudo, que a alteração da FC (RR) influencia nas medidas do  $PWTT_{50\%}$  e  $FPG_{RT}$ . Para compensar tal influência, utilizou-se, respectivamente, a razão  $PWTT_{50\%}/RR$  e  $PWTT_{50\%}/FPG_{RT}$ . Isto faz com que o IPS seja adimensional e menos dependente da FC instantânea.

Assim, o IPS proposto é dado pela Equação 3.3:

$$IPS = \frac{PWTT_{50\%}^2 [s^2]}{RR_{[s]} \cdot PPG_{RT} [s]} \cdot \frac{t_a [s]}{t_b [s]} \quad (3.3)$$

Considerando os índices que integram a Equação 3.3, espera-se aumento no valor do IPS (indicando risco de síncope) sempre que ocorrer um ou mais dos fatores abaixo:

- 1) Aumento na FC que equivale à redução do intervalo RR.
- 2) Redução de  $FPG_{RT}$ .
- 3) Aumento do  $PWTT_{50\%}$  (queda na PAS).
- 4) Aumento da razão  $ta/tb$  (maior vasoconstrição periférica como reação fisiológica à iminência da síncope).

A Figura 3.26 exibe fluxograma para cálculo do IPS. São utilizadas quatro séries obtidas a partir dos sinais de ECG e FPG:  $ta/tb$ , RR,  $PWTT_{50\%}$  e  $FPG_{RT}$ .

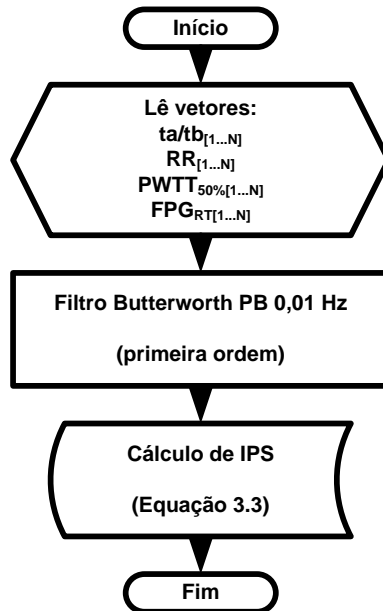


Figura 3.26: Fluxograma para cálculo de IPS.

Todas as séries utilizadas para o cálculo do IPS são filtradas por filtro Butterworth passa-baixas de primeira ordem com frequência de corte de 0,01 Hz. O objetivo é atenuar ruídos e oscilações provenientes da componente de muita baixa frequência (VLF - *Very Low Frequency*) da VFC (Malik, 1996).

Depois de filtrados, os sinais são utilizados na equação do IPS (Equação 3.3). O resultado é uma série temporal com resolução de 6 sps.

Por meio da metodologia descrita nesta seção, obteve-se o IPS proposto no domínio do tempo.

O próximo capítulo exhibe os resultados obtidos ao aplicar a metodologia descrita em sinais de pacientes submetidos ao teste de inclinação (TI). O comportamento do BSV e do IPS de pacientes submetidos ao TI (*in vivo* e *in loco*) é avaliado, sendo verificada a eficiência destes índices para com os objetivos propostos: predição de síncope e assim, a diferenciação entre pacientes com resposta negativa ao TI e com síncope.





## 4. RESULTADOS

---

Este capítulo apresenta dados coletados de pacientes com histórico de síncope. A partir da análise destes dados, os pacientes foram organizados em subgrupos pelo especialista médico. Grupo de controle foi constituído com os indivíduos que se submeteram ao teste de inclinação (TI) e que apresentaram resposta negativa ao TI.

Os parâmetros obtidos a partir da metodologia proposta são também apresentados. As diferenças observadas entre os parâmetros calculados para os pacientes dos subgrupos são analisadas com o intuito de avaliar sua relevância em relação aos objetivos: predição de síncope e diferenciação entre resposta positiva e negativa ao teste de inclinação.

Os resultados estão organizados em três seções. A primeira apresenta o grupo de pacientes que participaram da pesquisa e como estes foram subdivididos em grupos de controle e grupo com resposta positiva ao teste. A segunda seção avalia a utilização do balanço simpatovagal como parâmetro preditivo de síncope, sendo sua análise realizada no domínio do tempo-frequência e da frequência. A última seção aborda os parâmetros calculados no domínio do tempo e o índice preditivo de síncope (IPS) que se mostrou adequado para abalizar a iminência de síncope.

### 4.1. Dados Amostrados e sua Distribuição em Grupos

Dados foram coletados de 44 pacientes entre novembro de 2008 a maio de 2009, conforme protocolo já descrito (Capítulo 3). No entanto, dados de sete pacientes foram descartados por apresentarem nível de ruído nos sinais que comprometeu a análise, ou pelo fato da aquisição ter sido interrompida pelo deslocamento dos sensores ou transdutores durante o TI.

Foram também excluídos, dados de pacientes que se encontravam sob efeito de medicamentos que pudessem alterar a resposta fisiológica ao TI, assim como os pacientes diagnosticados como hipotensivos posturais ou com suspeita de síncope psicogênica.

Após esta seleção, trabalhou-se com sinais de um total de 24 pacientes, sendo 12 homens e 12 mulheres. A Tabela 4.1 contém dados sobre as características físicas dos pacientes integrantes da pesquisa.

**Tabela 4.1: Características físicas dos pacientes analisados.**

	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (m)
<b>Mínimo</b>	18	42	1,52
<b>Máximo</b>	75	103	1,86
<b>Média</b>	40	67,8	1,69
<b>Mediana</b>	35	69	1,69
<b>Desvio Padrão</b>	19,64	16,63	0,1
<b>Distorção</b>	0,55	0,22	0,05

Para cada paciente, foram coletados: 1) Dados provenientes do TEB®, os quais são utilizados pela equipe médica para monitorar e diagnosticar o paciente: PAS e FC; 2) Sinais e eventos registrados pelo SISNEURO utilizados no cálculo dos índices: ECG, FPG, FVP, ângulo de inclinação da cama utilizada no TI, instante de aplicação da nitroglicerina sublingual (TNG), instante do pródromo e instante da síncope e/ou pré-síncope; 3) Anotações de dados do paciente, requisição do exame, ocorrências durante o exame, medicamentos utilizados pelo paciente e laudo médico (Apêndice B).

Para a análise dos sinais, os pacientes foram inicialmente classificados em dois grupos com base no diagnóstico: resposta negativa ao teste (rNEG) e resposta positiva (rPOS). Os pacientes que apresentaram resposta negativa ao TI (ausência de sintomas de síncope ou pré-síncope) após serem submetidos ao TI, incluindo fase passiva e fase sensibilizada com TNG, foram classificados como rNEG. O grupo rPOS consiste de pacientes que apresentaram síncope ou pré-síncope durante o TI, seja na fase passiva ou fase sensibilizada com TNG. O grupo rPOS foi subdividido conforme o tipo de síncope: vasodepressora (S-VD), mista (S-MI) ou cardioinibitória (S-CI).

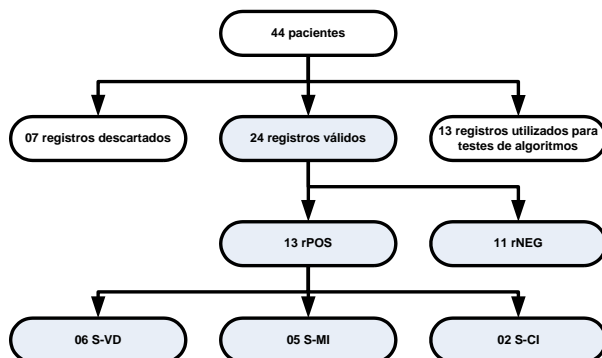
Os pacientes do grupo rNEG foram submetidos ao TI por possuírem histórico sugestivo de síncope. Por terem apresentado, contudo, resposta negativa ao TI, este grupo foi utilizado como controle.

A Figura 4.1 mostra o critério de organização dos dados e o número de pacientes em cada classificação, como também, o número de pacientes cujos dados não foram utilizados na análise.

Do total de pacientes analisados, 55% apresentaram resposta positiva ao TI (rPOS). Dentre os pacientes do grupo rPOS, 46% foram diagnosticados com S-VD, 38% com S-MI e 16% com S-CI.

A distribuição das porcentagens do número total de pacientes nos grupos rPOS e rNEG, assim como nos subgrupos S-VD, S-MI e S-CI está em conformidade com estudos prévios (Emkanjoo, 2007). Uma

discrepância nesta distribuição poderia fazer supor que a amostra utilizada não seria representativa em relação à incidência de síncope na população.



**Figura 4.1: Diagrama da distribuição de casos para a população avaliada.**

Número de pacientes submetidos ao TI e sua distribuição entre dados descartados, dados utilizados para treinamento e os dados efetivamente utilizados para cálculo dos índices avaliados neste trabalho. Foram utilizados, dados de 11 pacientes para grupo controle (rNEG) e 13 para grupo com resposta positiva (rPOS).

O pequeno número de pacientes no subgrupo S-CI não permite a realização de análise estatística.

Por apresentarem maior prevalência, os subgrupos S-VD e S-MI foram utilizados para serem comparados ao grupo rNEG (grupo controle). Objetivou-se assim, avaliar sinais e índices que pudessem diferenciar o grupo rNEG dos grupos S-VD e S-MI.

Se a identificação de pacientes S-VD ou S-MI for realizada antes que ocorram alterações da PAS e FC, características da síncope (*tipping point*<sup>1</sup>), os índices investigados poderão ser então utilizados como preditor destas síncopes.

As duas próximas seções apresentam os registros obtidos para os diferentes grupos de pacientes.

Conforme protocolo descrito na seção 2.3, o paciente é mantido

<sup>1</sup> *Tipping point* - Momento a partir do qual não há condições de recuperação da PAS e a síncope é iminente.

em posição supina (fase de repouso). Em seguida, é inclinado a 70° (fase passiva). Caso não haja sintomas de síncope nos 20 minutos seguintes à inclinação o TNG é administrado, sendo que o paciente é mantido em 70° por mais 25 minutos (fase sensibilizada). Em qualquer momento em que haja ocorrência da síncope, o paciente é colocado na posição supina e o exame é finalizado.

Os registros são apresentados no domínio do tempo-frequência e frequência (seção 4.2) e no domínio do tempo (seção 4.3).

Posteriormente, os índices investigados (seção 3.3) são analisados estatisticamente para avaliar seu potencial na discriminação entre grupos rPOS e rNEG, conforme objetivo proposto.

## **4.2. Balanço Simpatovagal – Análise da VFC**

Uma das respostas fisiológicas ao ortostatismo é a alteração na FC, sendo esta corresponsável pela manutenção do débito cardíaco necessário para compensar o roubo vascular (*vascular steal*) que pode levar à síncope.

Tendo em vista que o sistema simpático e o sistema parassimpático exercem importante papel no controle da FC, avaliou-se o potencial do BSV no acompanhamento pelo médico do estado da ativação simpática e parassimpática ao longo do TI. Investigou-se também, a hipótese deste índice (BSV) comportar-se de forma distinta para os grupos rPOS e rNEG, podendo ser utilizado como preditor de síncope (seção 4.2.1). Para tal, calculou-se o BSV para cada fase do exame, sendo os resultados comparados com aqueles obtidos de acordo com a classificação (diretrizes) da ESC (Moya, 2009).

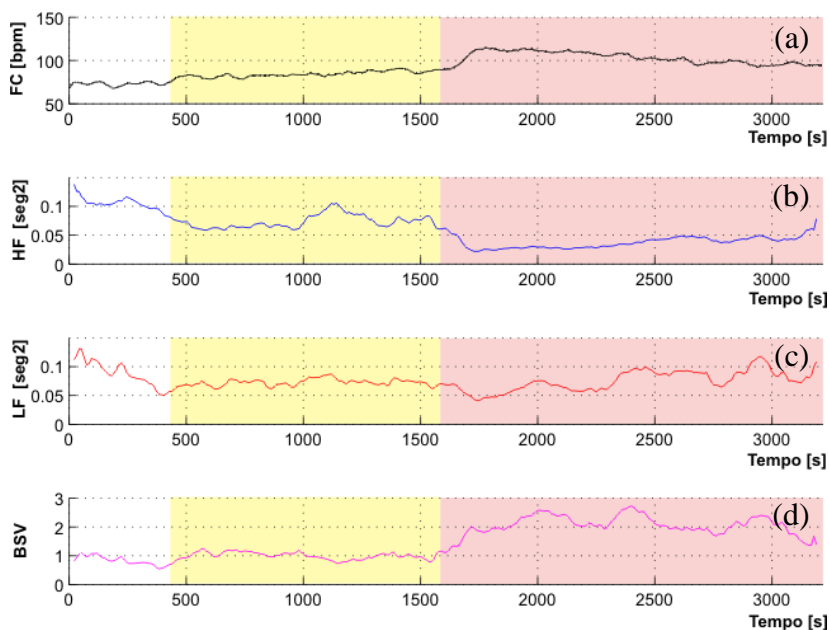
### **4.2.1. Periodograma da VFC e Balanço Simpatovagal**

O BSV em função do tempo foi calculado utilizando o método de Welch (seção 3.3.3). A resolução temporal depende do número de amostras da transformada discreta de Fourier (DFT) e do valor de sobreposição das DFTs (seções 3.3.3 e 3.3.4).

Neste trabalho, utilizou-se janela de 256 amostras e sobreposição de 192 amostras. Considerando que a frequência de amostragem é de 6 Hz, obteve-se uma DFT a cada 10,66 segundos. Portanto, a potência LF, HF e o BSV foram calculados a cada 10,66 segundos.

A potência na faixa de LF (0,04 Hz a 0,15 Hz) é atribuída, predominantemente, à atividade simpática. A potência na faixa de HF (0,15 Hz a 0,4 Hz) é atribuída à atividade parassimpática. O cálculo do BSV é realizado a partir da análise espectral, sendo a relação entre a energia na banda LF dividido pela energia na banda HF.

A Figura 4.2 exibe parâmetros de um paciente com resposta negativa ao TI, contendo a FC (Figura 4.2.a), a potência instantânea da bandas HF (Figura 4.2.b) e a potência instantânea da banda LF (Figura 4.2.c) e o BSV (Figura 4.2.d). Observa-se que o BSV manteve-se em torno do valor unitário durante a fase passiva, indicando equilíbrio entre o sistema simpático e parassimpático (Figura 4.2.d).



**Figura 4.2: Parâmetros da VFC ao longo do teste de inclinação de paciente com resposta negativa ao TI.**

O fundo branco indica fase de repouso; fundo amarelo, fase passiva e, fundo vermelho, fase sensibilizada com TNG. Comportamento da frequência cardíaca (a); da potência instantânea na banda HF (b); da potência instantânea na banda LF (c) e do BSV (d).

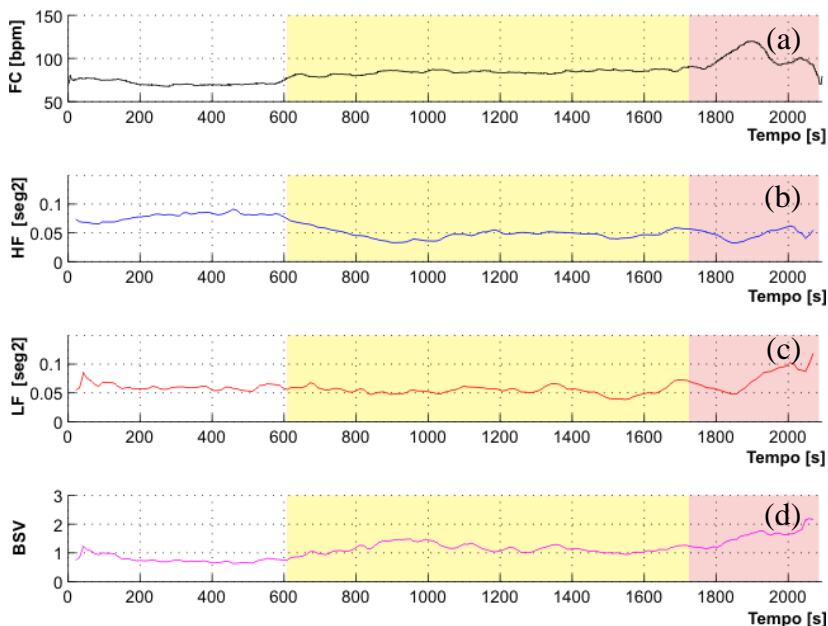
Durante a fase sensibilizada, houve aumento da BSV com o consequente aumento da FC. Esta é a tendência fisiológica para

compensar o roubo vascular causado pelo uso de TNG. Como o tempo de resposta do sistema parassimpático é inferior ao do sistema simpático, constata-se que as curvas apresentadas estão em concordância com a literatura.

Nota-se também que, logo após a perturbação (tanto para inclinação, quanto para o TNG), ocorreu aumento do BSV. Decorridos de 10 a 20 minutos, houve tendência de redução do seu valor. Observa-se, portanto, que após as perturbações, houve reação fisiológica para compensar o roubo vascular. Após atingir a estabilidade, BSV tende retornar ao seu valor inicial (estado basal).

A FC aumentou de forma concomitante com o aumento do BSV, conforme resposta fisiológica esperada (seção 2.5).

A Figura 4.3 exibe os mesmos parâmetros da Figura 4.2 para um paciente com rPOS ao TI.



**Figura 4.3: Parâmetros do VFC ao longo do teste de inclinação de paciente com rPOS.**

O fundo branco indica fase de repouso; fundo amarelo, fase passiva e, fundo vermelho, fase sensibilizada. Comportamento da frequência cardíaca (a); da potência instantânea na banda HF (b); da potência instantânea na banda LF (c) e do BSV (d).

Para o caso apresentado na Figura 4.3 os parâmetros mostraram-se fisiológicos durante a fase passiva.

Na fase sensibilizada, logo após o uso de TNG, houve decréscimo na banda HF (parassimpático), acarretando aumento da FC que atingiu seu valor máximo em torno de 1900 segundos do teste. Posteriormente, apesar do incremento do BSV, houve significativa redução da FC (corresponsável pelo débito cardíaco) e a ocorrência de síncope, finalizando-se assim, o exame.

As curvas de BSV e de potência nas bandas LF e HF devem ser analisadas com base nos eventos ocorridos no TI (mudança postural, uso de TNG e variações na FC). Pode-se assim, constatar que estes índices refletem, adequadamente, o comportamento esperado da atuação simpática e parassimpática. Possibilitam, portanto, que o médico avalie o estado fisiológico do paciente, fornecendo assim, maiores informações que aquelas obtidas unicamente a partir da observação da FC e PAS.

A análise apresentada mostrou que as alterações no BSV ocorrem concomitantemente às alterações na FC, não sendo úteis, portanto, na predição da síncope.

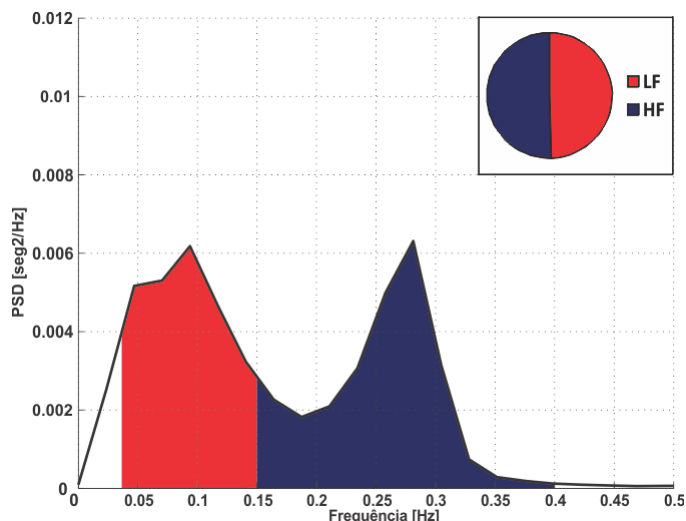
Para verificar se seria possível diferenciar os grupos rPOS e rNEG, realizou-se o cálculo das médias da potência LF, potência HF e BSV (seção 4.2.2), sendo a análise estatística apresentada na seção 4.2.3.

#### **4.2.2. Balanço Simpatovagal – Análise da VFC no Domínio da Frequência**

Esta seção apresenta o estudo de caso de dois pacientes, sendo um deles pertencente ao grupo rNEG e o outro, ao rPOS.

A partir dos espectros de cada um das fases apresentadas na seção anterior (repouso, inclinação passiva e inclinação com uso de TNG), calculou-se a potência espectral média da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Resultados similares foram observados para os demais indivíduos destes grupos.

A Figura 4.4 mostra a potência espectral da VFC promediada ao longo da fase de repouso do exame de paciente com resposta negativa ao TI. A potência na faixa de LF (fundo vermelho da Figura 4.4) é atribuída predominantemente à atividade simpática, enquanto faixa de HF (fundo azul da Figura 4.4) é atribuída à atividade parassimpática.



**Figura 4.4: Espectro promediado da VFC durante fase de repouso de paciente rNEG.**

A banda LF (0,04 a 0,15 Hz) corresponde, predominantemente, à atividade simpática (fundo vermelho) e a banda HF (0,15 a 0,4 Hz), à atividade parassimpática (fundo azul). O pico de potência em torno de 0,28 Hz deve-se ao ritmo sinusal respiratório (RSA). O gráfico circular representa a divisão aproximada da potência total do VFC entre as bandas LF e HF. A potência na banda LF é de  $288 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ ; na banda HF,  $293 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ , resultando em BSV de 0,98.

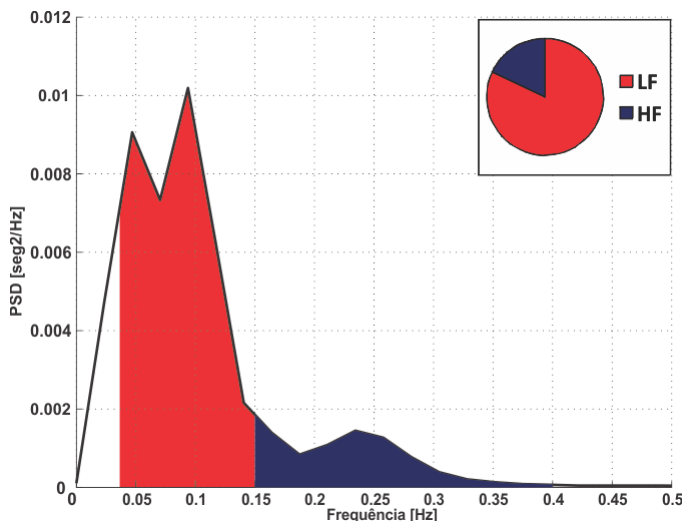
O cálculo do BSV é dado pela razão entre a potência na banda LF e a potência na banda HF. O gráfico circular da Figura 4.4 representa, aproximadamente, a divisão da potência total do VFC entre as bandas LF e HF, mostrando equilíbrio entre as mesmas, característico do estado de repouso (Task Force, 1996).

Observa-se um pico de potência em torno de 0,28 Hz correspondente à modulação da ventilação pulmonar em torno de 3,5 segundos por ciclo respiratório. É oportuno observar que a taxa respiratória foi registrada ao longo de todo exame em conjunto com o ECG pelo SISNEURO.

A Figura 4.5 apresenta o espectrograma da VFC calculado durante a fase de inclinação passiva. Nesta fase, observa-se redução na



potência HF, o que implica em aumento no balanço simpatovagal. Este comportamento está em conformidade com a resposta fisiológica para compensar o roubo vascular causado pela inclinação, e assim manter a PAS em níveis seguros.



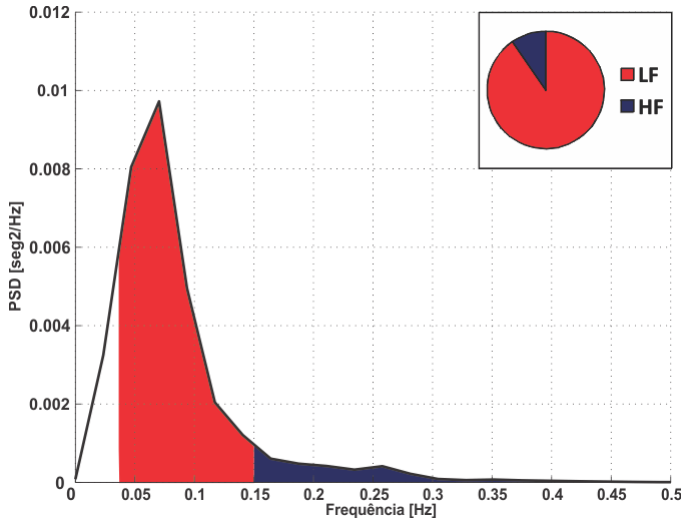
**Figura 4.5: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação passiva de paciente com resposta negativa ao TI.**

A banda LF (0,04 a 0,15 Hz) corresponde, predominantemente, à atividade simpática (fundo vermelho) e a banda HF (0,15 a 0,4 Hz), à atividade parassimpática (fundo azul). O gráfico circular representa a divisão aproximada da potência total do VFC entre as bandas LF e HF. A potência na banda LF é de  $410 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ ; na banda HF,  $90 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ , resultando em BSV de 4,55.

A Figura 4.6 apresenta o espectrograma da VFC calculado durante a fase de inclinação com uso de TNG. O uso de TNG provoca vasodilatação, implicando na necessidade de aumentar a atividade simpatovagal para compensar o roubo vascular.

No gráfico circular da Figura 4.6 (divisão aproximada da potência total do VFC entre as bandas LF e HF), observa-se o predomínio da potência LF (atribuído à atividade simpática). Evidencia assim, a

resposta fisiológica que, com o aumento na FC e vasoconstrição, compensa o roubo vascular e mantém a PAS em níveis seguros, evitando a síncope.



**Figura 4.6: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação com TNG de paciente com resposta negativa ao TI.**

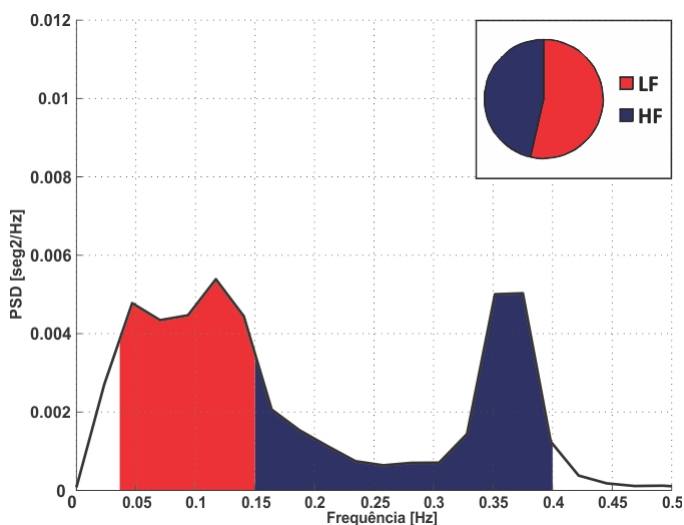
A banda LF (0,04 a 0,15 Hz) corresponde, predominantemente, à atividade simpática (fundo vermelho) e a banda HF (0,15 a 0,4 Hz), à atividade parassimpática (fundo azul). O gráfico circular representa a divisão aproximada da potência total do VFC entre as bandas LF e HF. A potência na banda LF é de  $304 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ ; na banda HF,  $32 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ , resultando em BSV de 9,37.

Ao analisar os valores de BSV promediados para cada uma das três fases do TI, observa-se aumento do BSV nas transições das referidas fases. Tal variação tem como função responder ao roubo vascular causado, inicialmente pela inclinação passiva, e posteriormente, pelo uso de TNG.

A diferença entre os valores de BSV ( $\Delta\text{BSV}$ ) calculados para as fases de repouso e de inclinação passiva é de 444%. Tem-se um  $\Delta\text{BSV}$  de 206% quando da passagem da fase passiva para a fase sensibilizada.

A análise das três fases do TI realizada para paciente com resposta positiva ao teste de inclinação é apresentada pela Figura 4.7 a Figura 4.9. Para o mesmo, observa-se que a taxa respiratória foi superior ao caso anterior, gerando um pico em torno de 0,37 Hz no espectrograma da VFC (Figura 4.7).

A análise das três fases do TI realizada para paciente com resposta positiva ao TI é apresentada a seguir (Figura 4.7 a Figura 4.9). Para o mesmo, observa-se que a taxa respiratória foi superior ao caso anterior, gerando um pico em torno de 0,37 Hz no espectrograma da VFC (Figura 4.7).



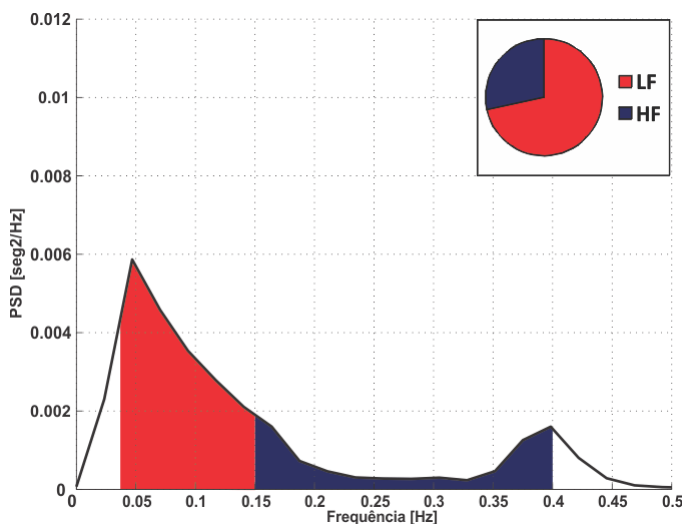
**Figura 4.7: Espectro promediado da VFC durante fase de repouso de paciente rPOS.**

A banda LF (0,04 a 0,15 Hz) corresponde, predominantemente, à atividade simpática (fundo vermelho) e a banda HF (0,15 a 0,4 Hz), à atividade parassimpática (fundo azul). O pico de potência em torno de 0,37 Hz deve-se ao ritmo sinusal respiratório (RSA). O gráfico circular representa a divisão aproximada da potência total do VFC entre as bandas LF e HF. A potência na banda LF é de  $275 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ ; na banda HF,  $237 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ , resultando em BSV de 1,16.

A Figura 4.8 apresenta o espectrograma da VFC calculado durante a fase de inclinação passiva de paciente com rPOS. Neste paciente observa-se também o aumento no balanço simpátovagal durante a fase de inclinação, representado pelo predomínio simpático no gráfico circular da Figura 4.8.

Nesta fase, a taxa respiratória do paciente aumentou, apresentando pico em torno de 0,4 Hz, o que ocasionou o deslocamento da potência espectral atribuída à RSA para fora da banda de cálculo da potência HF.

Houve aumento do BSV promediado quando da passagem da fase de repouso para a fase de inclinação passiva (Figura 4.7 e Figura 4.8), sendo a  $\Delta$ BSV inferior ao valor obtido para o paciente com resposta negativa ao TI (Figura 4.4 e Figura 4.5).

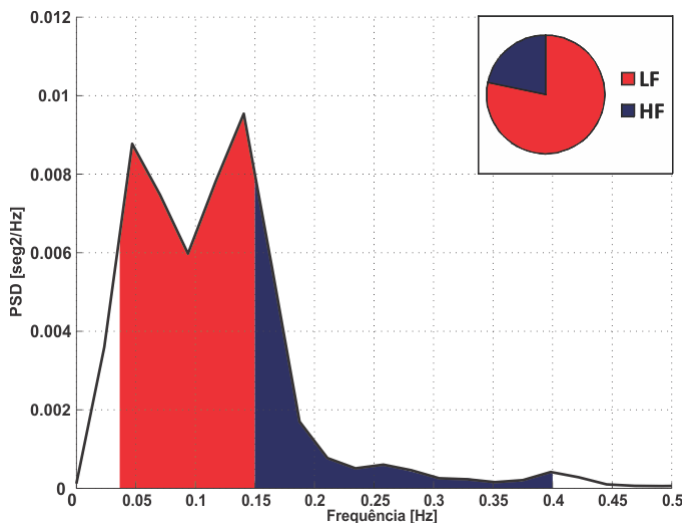


**Figura 4.8: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação passiva de paciente rPOS.**

A banda LF (0,04 a 0,15 Hz) corresponde, predominantemente, à atividade simpática (fundo vermelho) e a banda HF (0,15 a 0,4 Hz), à atividade parassimpática (fundo azul). O gráfico circular representa a divisão aproximada da potência total do VFC entre as bandas LF e HF. A potência na banda LF é de  $221 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ ; na banda HF,  $88 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ , resultando em BSV de 2,52.

O paciente rPOS também apresentou novo incremento do BSV após uso de TNG (Figura 4.9), embora de menor valor quando comparado ao paciente com resposta negativa ao TI.

Em resumo, o paciente rPOS apresentou aumento do BSV após as perturbações (inclinação e TNG), tendendo a compensar o roubo vascular. Contudo, não houve manutenção da PAS produzindo a síncope.



**Figura 4.9: Espectro promediado da VFC durante fase de inclinação com TNG de paciente rPOS.**

A banda LF (0,04 a 0,15 Hz) corresponde, predominantemente, à atividade simpática (fundo vermelho) e a banda HF (0,15 a 0,4 Hz), à atividade parassimpática (fundo azul). O gráfico circular representa a divisão aproximada da potência total do VFC entre as bandas LF e HF. A potência na banda LF é de  $464 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ ; na banda HF,  $129 \cdot 10^{-6} \text{ s}^2$ , resultando em BSV de 3,60.

A Tabela 4.2 exhibe resumo dos valores de BSV observado nas fases, e entre fases, do TI para os dois casos descritos nesta seção.

Por meio da análise apresentada nesta seção, verificou-se que o BSV tende ao equilíbrio (valor unitário) na fase de repouso. Eleva-se durante fase de inclinação passiva, seguido de novo incremento na fase de inclinação com TNG.

**Tabela 4.2: Variações no BSV nas fases do TI.**

	BSV <sub>Fase1</sub>	BSV <sub>Fase2</sub>	BSV <sub>Fase3</sub>	$\Delta$ BSV <sub>Fase1→Fase2</sub>	$\Delta$ BSV <sub>Fase2→Fase3</sub>
rNEG	0,98	4,55	9,37	444%	206%
rPOS	1,16	2,52	3,60	217 %	143 %

Fase 1 = Repouso; Fase 2 = Inclinação passiva; Fase 3 = Inclinação com uso de TNG.

Tal comportamento esteve presente para os demais pacientes que compõem os grupos rPOS e rNEG. Sendo esta uma resposta esperada e em conformidade com pesquisa bibliográfica a respeito da resposta fisiológica do SNC frente ao ortostatismo e a administração de TNG (Capítulo 2).

A partir destes parâmetros (BSV, potência LF e HF), foi realizada análise estatística para verificar se é possível diferenciar os grupos rPOS e rNEG (seção 4.2.3).

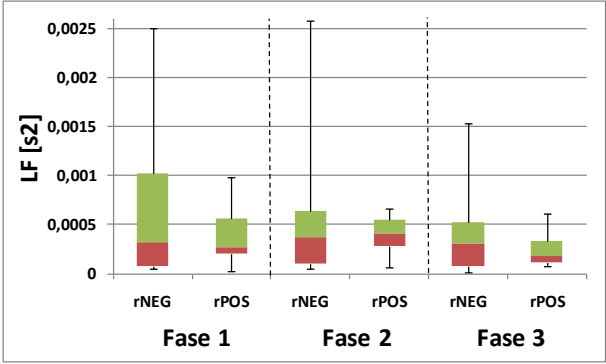
#### 4.2.3. Dados Estatísticos do BSV e da Potência nas Bandas LF e HF

Para cada paciente, calculou-se o espectro promediado da VFC e obteve-se a potência na banda LF, a potência na banda HF, e o BSV calculado através da razão entre potências LF/HF (seção 2). Estes índices foram calculados para as três fases do TI, cita-se: 1) fase de repouso; 2) fase de inclinação passiva; 3) fase de inclinação com uso de TNG.

Os pacientes foram agrupados conforme a resposta ao TI (rNEG e rPOS). Foram então calculados para cada grupo, os valores mínimo, máximo, mediana, primeiro e terceiro quartil do BSV e de potência LF e HF (seção 2.5). Dados estes necessários para construção dos *box-plots* (Figura 4.10 a Figura 4.15) que fornecem avaliação estatística da posição, dispersão, assimetria, caudas e possíveis dados discrepantes.

O gráfico apresentado na Figura 4.10 exibe a distribuição da potência LF dos grupos rNEG e rPOS para cada fase do TI.

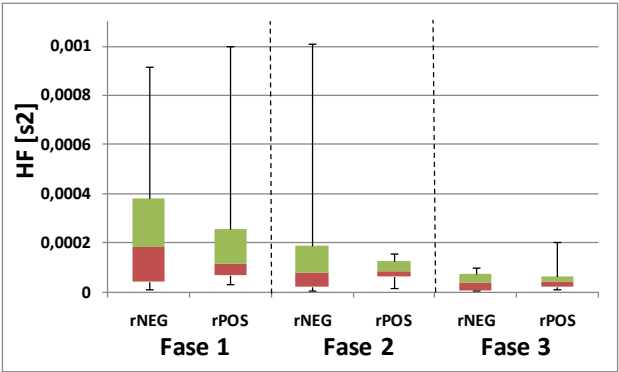
Neste gráfico, observa-se que há sobreposição do intervalo interquartilico entre os grupos rNEG e rPOS para todas as fases (Figura 4.10). A sobreposição dos intervalos interquartilicos (intervalo que contém metade das observações do conjunto) indica ser inviável a utilização isoladamente do LF para diferenciar a resposta ao TI nestes grupos.



**Figura 4.10: Comparação da potência na banda LF da VFC entre pacientes rNEG e rPOS para as três fases do TI.**

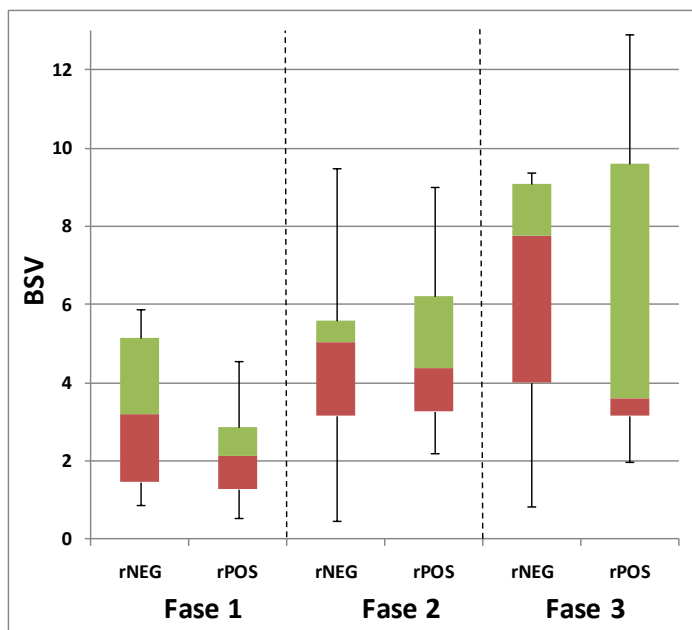
Fase 1 representa a fase de repouso; fase 2, inclinação passiva e fase 3, inclinação com uso de TNG. São apresentados o valor mínimo, o valor máximo (traços), primeiro quartil (marrom), terceiro quartil (verde) e a mediana (ponto central entre marrom e verde).

A análise descrita acima foi repetida para a potência na banda HF. Na Figura 4.11, é possível observar que mais de 50% da distribuição está sobreposta em todas as fases, inviabilizando o uso isolado do HF como índice para diferenciar entre rNEG e rPOS.



**Figura 4.11: Comparação da potência na banda HF da VFC entre pacientes rNEG e rPOS para as três fases do TI.**

Embora a análise isolada do LF e HF tenha se mostrado ineficaz para discriminar a resposta ao TI, procedeu-se a mesma análise para o BSV. A Figura 4.12 exibe o BSV dos grupos rNEG e rPOS.



**Figura 4.12: Comparação do BSV entre pacientes rNEG e rPOS para as três fases do TI.**

Fase 1 representa a fase de repouso; fase 2, inclinação passiva e fase 3, inclinação com uso de TNG.

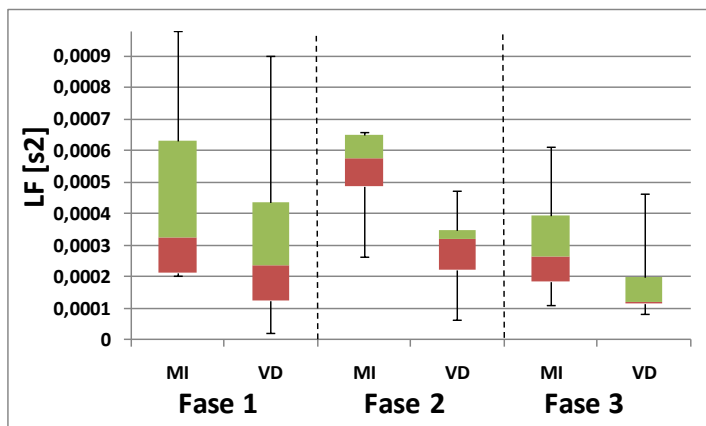
No *box-plot* apresentado na Figura 4.12, observa-se que a mediana não coincide entre os grupos. Contudo, o grupo rPOS apresenta uma distribuição não simétrica com cauda tendendo predominantemente à valores mais positivos que se sobrepõe ao grupo rNEG. O grupo rNEG também apresenta distribuição não simétrica, tendo contudo cauda tendendo predominantemente à valores mais negativos que se sobrepõe ao grupo rPOS. Tal distribuição não simétrica ganha ênfase nas fases de inclinação, sobretudo na inclinação com uso de TNG.

Esta menor sobreposição, quando comparado a análise isolada de LF ou HF, levou à hipótese que, dentro do grupo rPOS poderiam haver



subgrupos que seriam diferenciados pelo BSV (tendência à distribuição bimodal). Assim, procedeu-se o mesmo tipo de análise para os subgrupos S-VD e S-MI, que compõe o grupo rPOS.

A Figura 4.13 exibe a comparação para os grupos S-MI e S-VD. Ao confrontar a banda LF dos referidos grupos nota-se que na fase 1 (repouso) há sobreposição. Contudo, tal sobreposição não ocorre nas fases 2 e 3, indicando diferente comportamento deste índice para os grupos agora analisados (S-VD e S-MI).

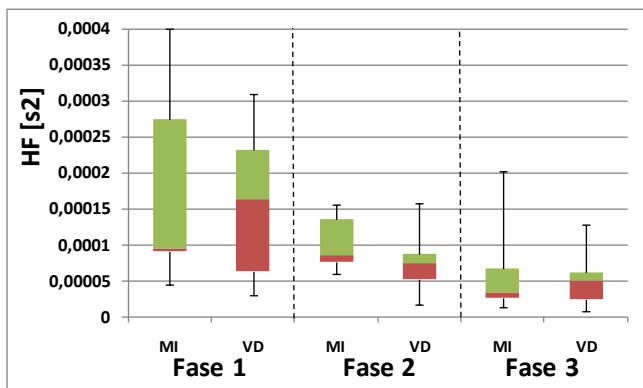


**Figura 4.13: Comparação da potência na banda LF da VFC para grupos S-MI e S-VD.**

Comparação da potência da banda LF da VFC entre pacientes S-VD e S-MI para as três fases do TI. Fase 1 representa a fase de repouso; fase 2, inclinação passiva e fase 3, inclinação com uso de TNG.

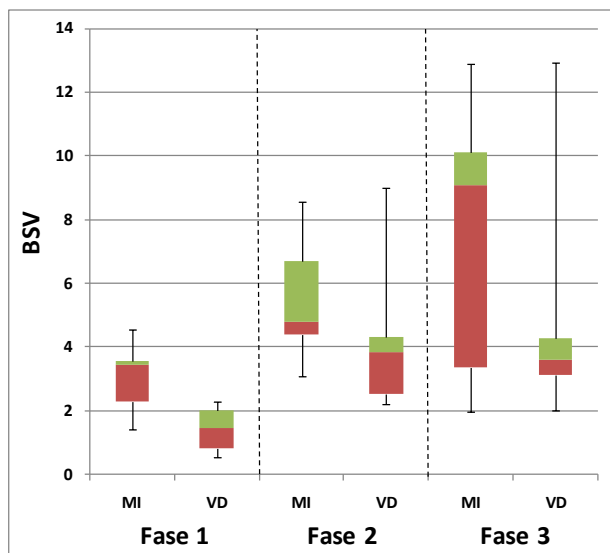
A mesma análise efetuada para a banda LF (Figura 4.13) foi também aplicada à banda HF. Contudo, como pode ser observado na Figura 4.14, há sobreposição superior a 50% entre os grupos S-MI e S-VD para a banda HF. Indica assim, não ser possível o emprego da potência média da banda HF para distinguir os grupos aqui analisados em qualquer uma das três fases do TI.

A última análise, entre grupos S-MI e S-VD, refere-se à avaliação estatística para o BSV. A Figura 4.15 exibe os valores obtidos.



**Figura 4.14: Comparação da potência na banda HF da VFC para grupos S-MI e S-VD.**

Comparação da potência da banda HF da VFC entre pacientes S-VD e S-MI para as três fases do TI. Fase 1 representa a fase de repouso; fase 2, inclinação passiva e fase 3, inclinação com uso de TNG.



**Figura 4.15: Comparação do BSV para S-VD e S-MI.**

Comparação do BSV entre pacientes S-VD e S-MI calculado para as três fases do TI. Fase 1 representa a fase de repouso; fase 2, inclinação passiva e fase 3, inclinação com uso de TNG.

Os valores resultantes do cálculo da banda LF (Figura 4.13) refletem-se no BSV, fazendo com que a medida do BSV possa ser utilizada para diferenciar pacientes entre os grupos analisados (Figura 4.15).

A análise aqui empregada permitiu constatar que há diferença no comportamento do BSV para pacientes com síncope vasodepressora e síncope tipo mista.

Nesta seção, constatou-se que o índice BSV permite ao médico acompanhar o estado fisiológico do paciente. Contudo, este índice não se mostrou suficiente para a predição de síncope. Procedeu-se então, na seção 4.3, com análise de parâmetros obtidos dos pacientes durante o TI (domínio do tempo), e a avaliação do índice preditivo de síncope (IPS) proposto neste trabalho.

### **4.3. Índice Preditivo de Síncope - Domínio do Tempo**

Os parâmetros obtidos de pacientes ao longo do TI são apresentados em três gráficos. O primeiro contém os índices comumente empregados para monitorar o paciente e realizar o diagnóstico, ou seja, PAS e FC. O segundo apresenta os parâmetros utilizados para o cálculo do índice preditivo de síncope proposto (IPS) (Equação 3.3), contendo:  $PWTT_{50\%}$ , duração da rampa de subida do FPG ( $FPG_{RT}$ ), intervalo RR do ECG e índice baseado no escoamento venoso ( $ta/tb$ ). O terceiro gráfico mostra a evolução do IPS, calculado a partir dos parâmetros do segundo gráfico.

As próximas seções apresentam o comportamento destes parâmetros durante o TI para cada grupo: rNEG, S-VD e S-MI. São apresentadas curvas de um único paciente que ilustra o comportamento típico em cada grupo.

#### **4.3.1. Registro de Parâmetros Clínicos de Pacientes com Resposta Negativa ao TI**

Parâmetros obtidos de paciente assintomático (rNEG) são primeiramente apresentados e comentados para exemplificar o comportamento em pacientes com resposta negativa ao TI (Figura 4.16).

Conforme mostrado na Figura 4.16.a, logo após a inclinação do paciente ( $0^\circ$  para  $70^\circ$ ), a FC aumentou de 85 bpm (estado basal) para

100 bpm. Esta é uma resposta fisiológica típica ao ortostatismo, onde o aumento de FC tende a compensar o roubo vascular contribuindo para manutenção da PAS em valores adequados. Observa-se também, o acréscimo na FC após a administração de nitroglicerina sublingual (TNG), mantendo a PAS dentro dos padrões de normalidade. O comportamento do intervalo RR (inverso da FC) é mostrado na Figura 4.16.c.

A Figura 4.16.b mostra que há redução do  $PWTT_{50\%}$  logo após a inclinação. Tal redução deve-se, predominantemente, à vasoconstrição resultante da ativação simpática que auxilia na compensação do roubo vascular, mantendo assim, a PAS em níveis seguros.

Após a aplicação da TNG (fase sensibilizada), observa-se perturbação no  $PWTT_{50\%}$ , caracterizada por pequeno aumento em seu valor devido ao efeito vasodilatador da TNG. Em seguida, o  $PWTT_{50\%}$  retorna a valor próximo do registrado antes do uso da TNG, pois o sistema simpático atua para compensar a queda de pressão causada pelo uso da TNG. Se a ativação simpática (vasoconstrição e força de contração cardíaca) superar o efeito provocado pela TNG, haverá redução no valor do  $PWTT_{50\%}$ . Por outro lado, se houver tendência ao equilíbrio, o  $PWTT_{50\%}$  retornará a valor anterior ao uso da TNG (Figura 4.16.b).

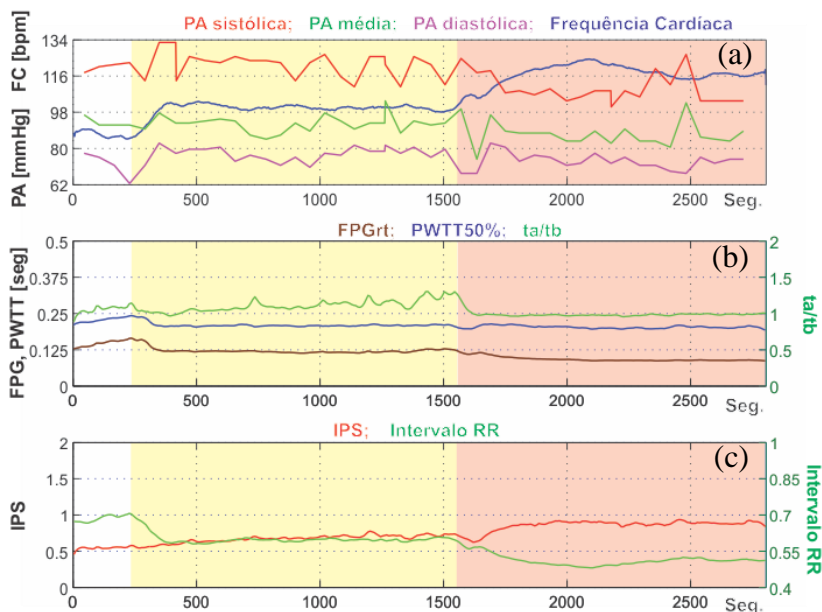
O débito cardíaco e a vasoconstrição são os fatores que mais influenciam o  $FPG_{RT}$  (Figura 4.16.b). Assim, após a inclinação, observa-se um comportamento semelhante ao já descrito para o  $PWTT_{50\%}$ .

A Figura 4.16.c mostra o comportamento do índice para predição de síncope (IPS) proposto neste trabalho. A análise comparativa do IPS para pacientes rNEG e rPOS é apresentada na seção 4.3.4 e discutido no Capítulo 5.

Os parâmetros utilizados no cálculo do IPS ( $FPG_{RT}$ ,  $PWTT_{50\%}$ , RR e  $ta/tb$ ) variaram de paciente para paciente, mesmo entre pacientes de um mesmo grupo.

Para avaliar o potencial do IPS em diferenciar pacientes dos grupos rNEG e rPOS, a Figura 4.17 mostra seu comportamento para três pacientes com resposta negativa ao TI. Para que os três traçados fossem apresentados no mesmo gráfico, utilizou-se o término do exame como ponto de referência para sincronizar os sinais. Assim, o eixo horizontal exibe o tempo restante do TI. Observa-se que há diferenças quanto ao valor do IPS em estado basal, diferenças no valor após estímulos e, até mesmo, diferença de amplitude de variação. Isto evidencia que diferentes organismos possuem diferentes pontos de equilíbrio e

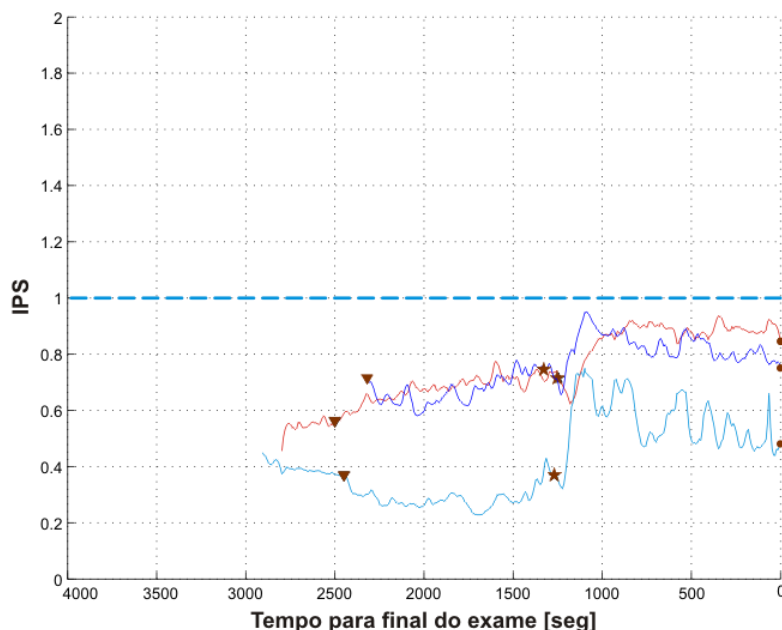
desenvolvem diferentes estratégias para manter a PAS em resposta ao ortostatismo (Capítulo 5).



**Figura 4.16. Curvas de parâmetros obtidos para paciente rNEG durante TI.**

O fundo branco corresponde à fase de repouso; o fundo amarelo indica a fase de ortostatismo passivo à 70° e o fundo vermelho, fase de sensibilização com TNG. Em (a), as medidas habitualmente monitoradas: FC e PAS. Em (b), os parâmetros utilizados para o cálculo do IPS. Em (c), o IPS e o intervalo RR.

Contudo, ressalta-se que os valores de IPS mantêm-se abaixo de dado limiar (linha tracejada - Figura 4.17) para os pacientes com resposta negativa ao TI.



**Figura 4.17: Curvas de IPS para três pacientes com rNEG ao TI.**

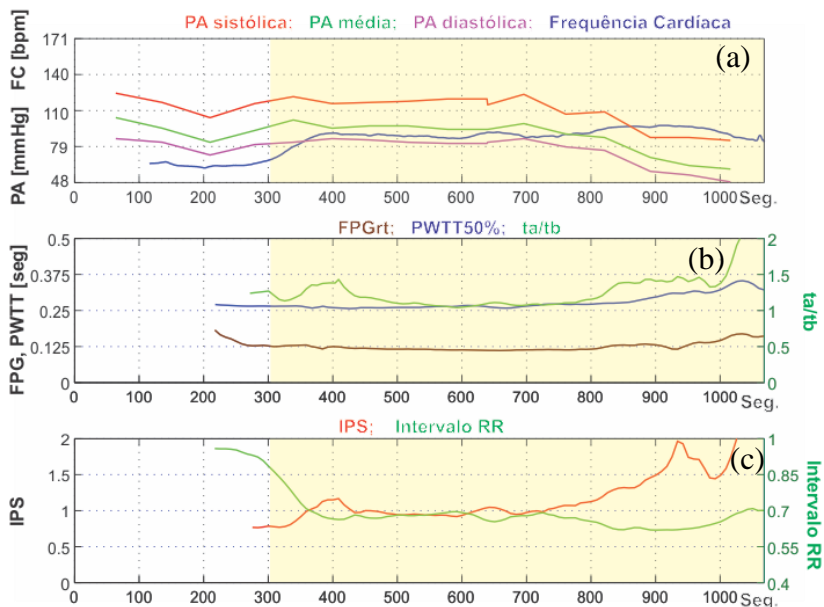
As curvas foram sincronizadas em relação ao instante de finalização do exame (círculo). Triângulo indica o momento de inclinação; estrela, administração da TNG.

#### **4.3.2. Registro de Parâmetros Clínicos de Paciente com Síncope Vasodepressora**

As curvas dos parâmetros obtidos de paciente diagnosticado com S-VD durante o TI são exibidas na Figura 4.18. Neste caso, a síncope manifestou-se durante a fase passiva do TI, sem uso de TNG. Os sinais são exibidos até a ocorrência da síncope.

Na Figura 4.18.a, observa-se acréscimo no valor da FC após a inclinação, de forma semelhante à ocorrida em paciente com resposta negativa ao TI (Figura 4.16.a). Contudo, no presente caso, a PAS não se manteve, acarretando síncope.

A S-VD é caracterizada por queda da  $PA_{sistólica}$  (acima de 50 mmHg do valor de pico) com redução da FC (inferior a 10% da FC máxima) (seção 2.3).



**Figura 4.18: Curvas de parâmetros obtidos para paciente diagnosticado com S-VD durante TI.**

O fundo branco corresponde à fase de repouso; o fundo amarelo indica a fase de ortostatismo passivo à 70° e o fundo vermelho, fase de sensibilização com TNG. Em (a), as medidas habitualmente monitoradas: FC e PAS. Em (b), os parâmetros utilizados para o cálculo do IPS. Em (c), o IPS e o intervalo RR.

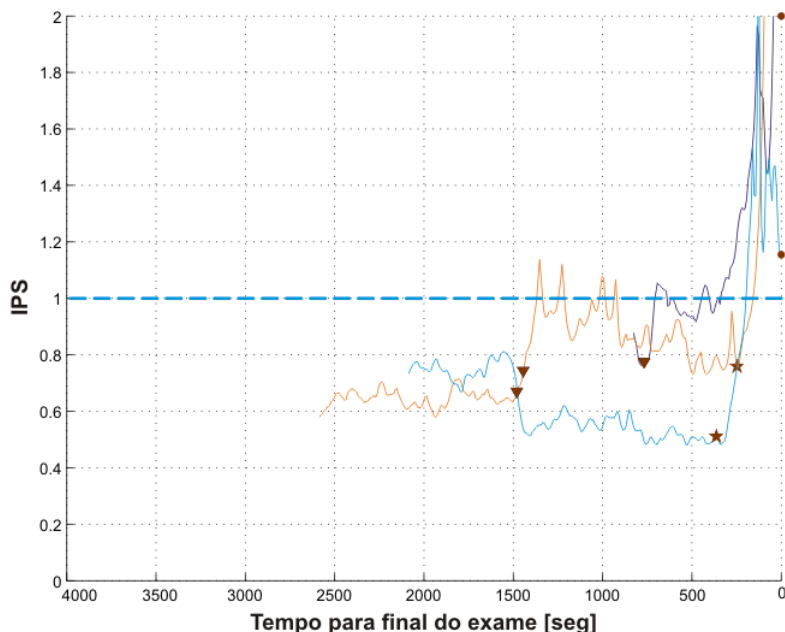
Comparado ao paciente rNEG (Figura 4.18.b), observa-se que não houve pronta redução dos parâmetros  $FPG_{RT}$  e  $PWTT_{50\%}$  após a inclinação (Figura 4.16.b). Em relação ao  $ta/tb$ , este apresentou um maior valor inicial, aumentando constantemente por cerca de 250 segundos antes da manifestação da síncope. Os parâmetros  $PWTT_{50\%}$  e  $FPG_{RT}$  também aumentaram no final do exame, contudo com menor incremento que o parâmetro  $ta/tb$ .

As alterações destes parâmetros fizeram com que o IPS mantivesse-se acima de limiar (linha tracejada) (Figura 4.18.c). Manifesta assim, um comportamento claramente diferenciado daquele observado em paciente com resposta negativa ao TI.

Para melhor ilustrar o comportamento do IPS para o grupo S-VD,

a Figura 4.19 exibe IPS de três pacientes. A curva azul foi obtida de paciente que apresentou síncope na fase passiva (sem uso de TNG), enquanto os demais traçados (vermelho e ciano) são de pacientes que apresentaram síncope na fase sensibilizada do TI (com uso de TNG).

Ressalta-se ainda que, para alguns casos apresentados, o IPS atingiu, em algum momento do teste, valor superior ao limiar (linha tracejada - Figura 4.19).



**Figura 4.19: Curvas de IPS para pacientes com S-VD durante TI.**

As curvas foram sincronizadas em relação ao instante de finalização do exame, ou seja, quando ocorre a síncope (círculo na extrema direita). Triângulo indica momento de inclinação; estrela, administração da TNG.

#### 4.3.3. Registro de Parâmetros Clínicos de Pacientes com Síncope Mista

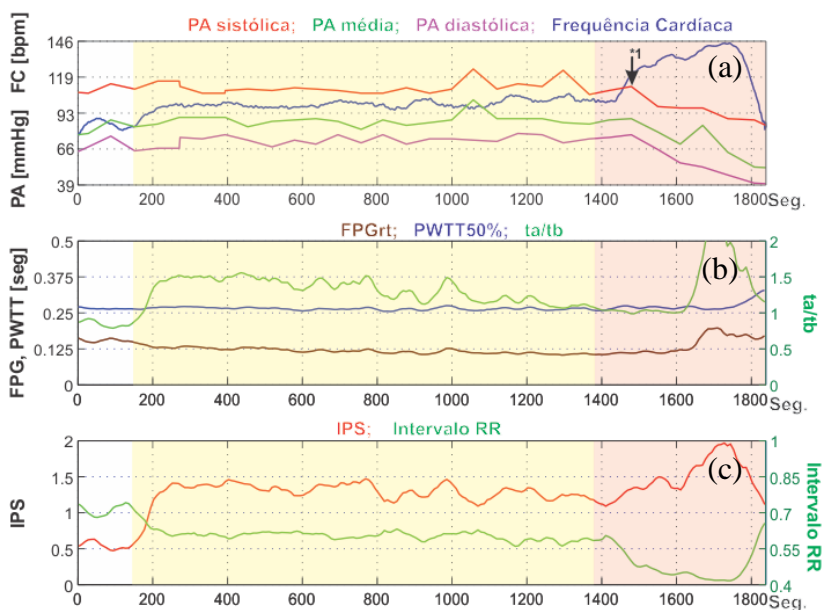
As curvas dos parâmetros obtidos de paciente diagnosticado com S-MI durante o TI são exibidas na Figura 4.20. Na fase de inclinação



passiva, a FC aumentou de 80 bpm para 101 bpm. Na fase sensibilizada, houve aumento brusco da FC (102 bpm para 144 bpm) com queda da PA. Após início do decaimento da PA (seta na Figura 4.20.a), a FC inicialmente sofreu incremento e por fim uma redução superior a 10% do valor máximo, caracterizando assim, a S-MI.

Durante toda a fase passiva, os sinais de  $FPG_{RT}$  e  $PWTT_{50\%}$  mantiveram-se praticamente constantes. Na fase sensibilizada, aos 184 e aos 75 segundos do término do exame (instantes 1651 segundos e 1760 segundos), ocorreu aumento destes índices.

O índice  $ta/tb$  apresentou aumento significativo após a inclinação. Novo aumento deste índice pode ser observado aos 1611 segundos do teste, ou seja, 260 segundos após administração de TNG (Figura 4.20.b).

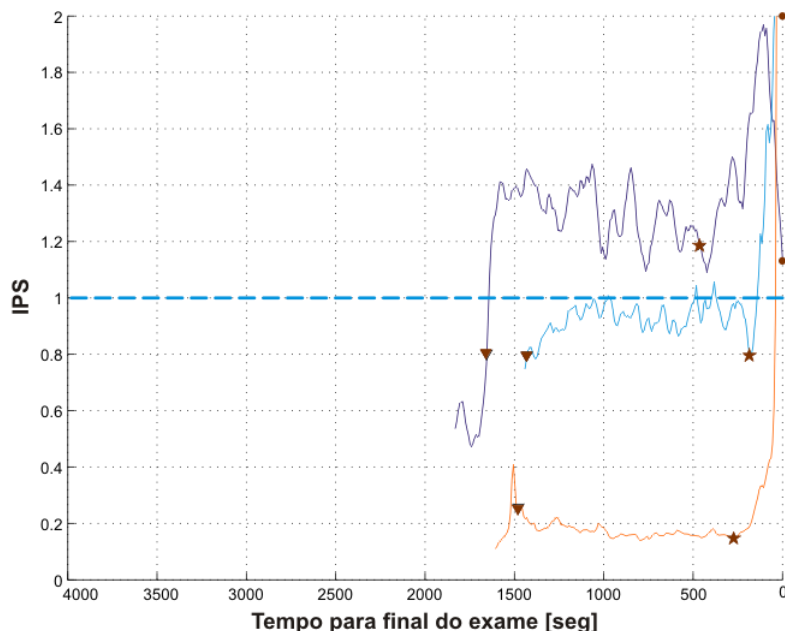


**Figura 4.20: Curvas de parâmetros obtidos para paciente diagnosticado com S-MI durante TI.**

O fundo branco corresponde à fase de repouso; o fundo amarelo indica a fase de ortostatismo passivo à 70° e o fundo vermelho, fase de sensibilização com TNG. Em (a), as medidas habitualmente monitoradas: FC e PAS. Em (b), os parâmetros utilizados para o cálculo do IPS. Em (c), o IPS e o intervalo RR. A seta indica início de decaimento da PA.

Assim como no caso de S-VD, o IPS apresentou valor superior ao observado em paciente com resposta negativa ao TI (seção 4.1.1). Passados cerca de 75 segundos da inclinação, o IPS superou o valor adotado como limiar: 1. Após o uso do TNG, houve novo incremento do IPS, chegando a alcançar o valor 2. Fica assim, evidenciado o comportamento diferenciado em relação ao observado em pacientes com resposta negativa ao TI (seção 4.3.2).

A Figura 4.21 exibe traçados de IPS de três pacientes com S-MI. A curva azul atingiu valor superior a 1 logo no início do TI, ainda na fase passiva. A curva ciano apresentou valor próximo a 1 durante toda a fase passiva, e valor acima de 1 logo após administração da TNG. No caso representado pela curva vermelha, o IPS aumentou bruscamente apenas após administração da TNG, indicando síncope iminente (deflagrada 250 segundos após a TNG).



**Figura 4.21: Curvas de IPS de três pacientes com S-MI durante TI.**

As curvas foram sincronizadas em relação ao instante de finalização do exame, ou seja, quando ocorre a síncope (círculo na extrema direita). Triângulo indica momento de inclinação; estrela, administração da TNG.

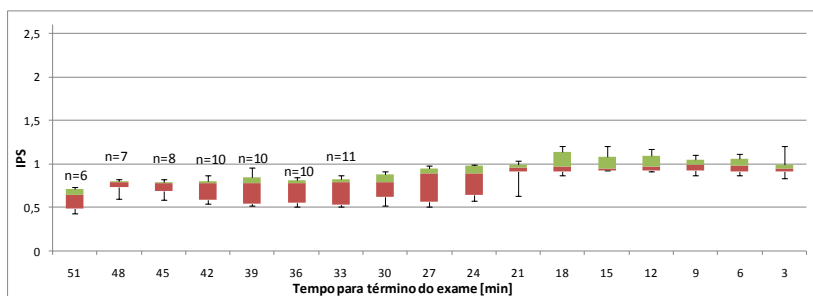
As curvas que descrevem o comportamento do IPS ao longo do tempo para paciente com S-MI (Figura 4.21) diferenciam-se em termos de amplitude máxima daquelas obtidas de pacientes com resposta negativa ao TI (Figura 4.17).

Depois de calculado e avaliado o IPS isoladamente, procedeu-se a análise comportamental, agrupando os traçados de IPS por grupos rPOS e rNEG (seção 4.2.4).

#### 4.3.4. Dados Estatísticos do IPS

Através de inspeção visual (seções 4.3.2 e 4.3.3), constatou-se que as curvas de IPS para pacientes rNEG assumem valores inferiores àqueles observados em pacientes rPOS. Procedeu-se então, a análise estatística deste parâmetro para confirmar, ou refutar, o potencial diagnóstico do IPS na diferenciação dos referidos grupos.

Para avaliar o comportamento do IPS por grupo durante o TI, calculou-se parâmetros estatísticos para intervalos consecutivos de três minutos, estando os pacientes agrupados em rNEG (Figura 4.22) e rPOS (Figura 4.23). Para cada intervalo, obteve-se o valor mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil e mediana do IPS. Estes parâmetros foram calculados para intervalos consecutivos de três minutos sincronizados pelo término do procedimento.



**Figura 4.22: Gráfico comportamental rNEG.**

Dados estatísticos do IPS calculado a cada três minutos para o grupo rNEG. As curvas são sincronizadas pelo instante de finalização do TI. São apresentados o valor mínimo, o valor máximo (traços), o primeiro quartil (marrom), o terceiro quartil (verde) e a mediana (ponto central entre marrom e verde).

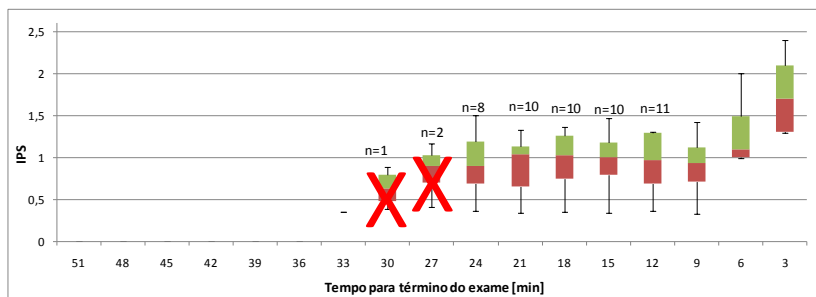
Na Figura 4.22, observa-se que mais de 50% dos traçados (intervalo interquartilico) mantiveram-se abaixo da unidade durante todo o exame, estando em concordância com os exemplos apresentados na Figura 4.17.

Houve um incremento no valor médio por volta de 20 minutos antes do término do TI. Este comportamento deve-se ao uso da TNG. Próximo do encerramento do teste nota-se redução no valor médio do IPS com a tendência de retornar ao seu valor basal (anterior a aplicação da TNG).

A análise acima é também aplicada aos pacientes com rPOS. Neste grupo, houve pacientes que apresentaram a síncope nos primeiros minutos do teste e pacientes que demoraram mais tempo para manifestar a síncope. Como o tempo de duração do TI entre os pacientes do grupo rPOS é diferente, os parâmetros estatísticos apresentados são obtidos a partir de um menor número de resultados até chegar ao total de pacientes do grupo (onze pacientes).

No gráfico comportamental calculado para o grupo rPOS (Figura 4.23), foram obtidos registros com mais de 24 minutos somente para dois pacientes. Assim, os dois primeiros intervalos (30 e 27 minutos) foram descartados por possuírem uma quantidade insuficiente de dados para análise estatística.

Faltando 24 minutos para o término do exame, conta-se com dados de oito pacientes. Aos doze minutos para o término, têm-se dados dos onze pacientes do grupo (nenhum exame durou menos de doze minutos).



**Figura 4.23: Gráfico comportamental rPOS.**

Dados estatísticos do IPS calculado a cada três minutos para o grupo rPOS. Os dois primeiros grupos são descartados devido ao número insuficiente de amostras para cálculo de mediana e quartil.

Analizando o gráfico da Figura 4.23, constata-se que, faltando seis minutos para o término do exame, mais de 50% dos traçados de IPS apresentam valor superior ao observado nos pacientes com rNEG (Figura 4.22).

Esta análise permitiu constatar que o comportamento observado individualmente (seções 4.3.1 a 4.3.3) está também presente na maioria dos traçados. Viabiliza, portanto a diferenciação entre grupos a partir do valor máximo do IPS.

Como mais de 50% dos traçados de IPS têm seu valor diferenciado (entre grupos) cerca de seis minutos antes do término do exame, propôs-se avaliar, o potencial de diferenciação entre grupos (rPOS e rNEG). Avaliou-se também, o potencial do IPS em antever o evento de síncope.

A análise estatística necessária para avaliar o limiar ótimo para diferenciar os grupos rPOS e rNEG é apresentada na seção 4.3.5. A seção 4.3.6 apresenta a análise do tempo de predição pelo IPS.

#### **4.3.5. Diferenciação entre Grupos pelo IPS**

A análise anterior permitiu verificar que o valor máximo alcançado pelo IPS para os pacientes do grupo rNEG é inferior ao máximo IPS registrado nos pacientes dos grupos S-VD e S-MI.

Assim, análise foi realizada para verificar se há diferença significativa no IPS máximo que permita diferenciar os grupos rNEG, S-VD e S-MI. Calculou-se para cada grupo, a média, mediana, desvio padrão, distorção, primeiro e terceiro quartil do IPS máximo de cada paciente (Tabela 4.3).

A diferença observada entre média e mediana, assim como a distorção elevada nos grupos rNEG e S-MI (Tabela 4.3), indicam que estes grupos não possuem uma distribuição normal (Gaussiana), apresentando cauda assimétrica que se estende, predominantemente, para valores mais positivos nos grupos S-MI e rNEG.

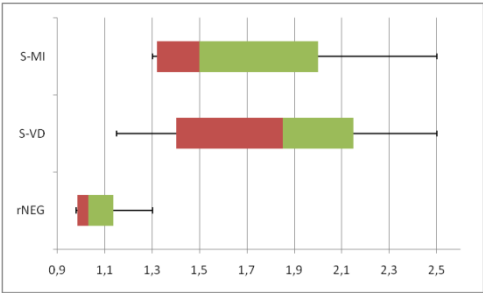
A Figura 4.24 exibe a comparação com as faixas de valores do IPS para cada grupo, bem como, o primeiro e terceiro quartil e mediana (valores extraídos da Tabela 4.3). Neste gráfico, observa-se que o IPS dos grupos S-MI e S-VD estão sobrepostos, inviabilizando a sua diferenciação. Contudo, o grupo rNEG não apresenta sobreposição de valores de IPS para pacientes com S-VD e S-MI.

Assim, os pacientes com S-MI e com S-VD foram agrupados,

dando origem ao conjunto com resposta positiva ao TI (rPOS).

**Tabela 4.3: Valores de IPS máximo de cada paciente registrados durante TI, e dados estatísticos por grupos (rNEG, S-VD e S-MI).**

	rNEG (11 pacientes)	S-VD (6 pacientes)	S-MI (5 pacientes)
	0,98	1,15	1,32
	0,98	1,30	1,30
	0,98	1,70	2,00
	0,99	2,20	2,50
	1,03	2,50	1,50
	1,01	2,00	
	1,04		
	1,12		
	1,15		
	1,20		
	1,30		
Média	1,07	1,94	1,72
Desvio padrão	0,10	0,52	0,51
Distorção	1,15	-0,40	1
Mediana	1,03	1,85	1,50
1º Quartil	0,985	1,40	1,32
3º Quartil	1,135	2,15	2



**Figura 4.24: Distribuição do IPS nos grupos rNEG, S-VD e S-MI.**

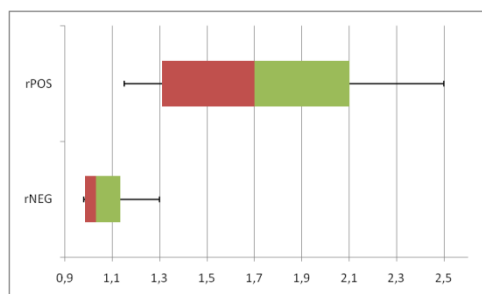
A distribuição de IPS para os grupos S-MI e S-VD encontram-se sobrepostas. Contudo, não há sobreposição significativa com o grupo rNEG.

A média, mediana, desvio padrão e distorção do IPS para o conjunto rPOS foram também calculados (Tabela 4.4), sendo que este grupo passa a apresentar uma distribuição próxima da normal.

**Tabela 4.4: IPS para os grupos rNEG e rPOS.**

	Média	Mediana	Desvio padrão	Distorção
<b>rNEG</b>	1,07	1,03	0,1	1,15
<b>rPOS</b>	1,77	1,7	0,5	0,32

A distribuição dos grupos rPOS e rNEG é apresentada na Figura 4.25, onde se observa que não há sobreposição significativa entre grupos (mais de 75% não se sobrepõe), viabilizando o cálculo de um limiar para diferenciação entre grupos. Para tal, empregou-se o valor máximo do IPS ao longo do teste de inclinação.

**Figura 4.25: Distribuição do IPS nos grupos rNEG e rPOS.**

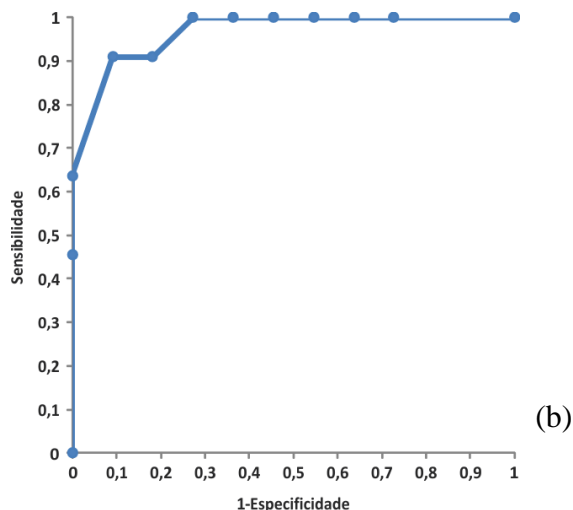
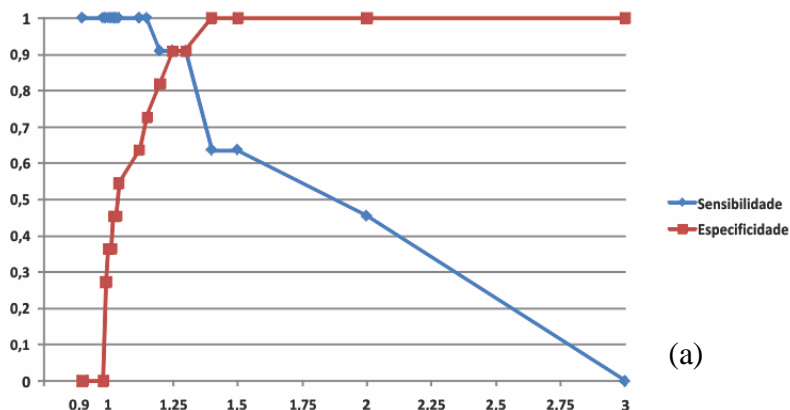
A distribuição de IPS para os grupos rNEG e rPOS apresenta sobreposição inferior a 25%.

Caso a distribuição dos grupos rNEG e rPOS fosse normal (Gaussiana) com igual desvio padrão, o limiar para diferenciar os grupos poderia ser definido como o ponto médio entre as médias dos dois grupos.

Contudo, como os dados presentes na Tabela 4.4 e na Figura 4.25 mostram que a distribuição não é normal, optou-se então por utilizar a curva ROC (Erkel, 1998) para definir o limiar do IPS entre os grupos rNEG e rPOS.

A Figura 4.26a exibe curvas de sensibilidade e especificidade, em Figura 4.26b tem-se a curva ROC, a partir da qual se obteve sensibilidade e especificidade de 90% quando o limiar de 1,25 foi adotado. Com este limiar, houve um falso negativo e um falso positivo para um total de vinte e dois pacientes (dez verdadeiros positivos e outros dez verdadeiros negativos).

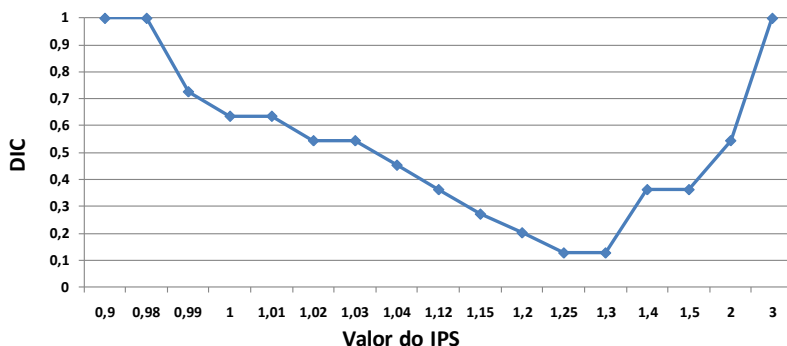
A Figura 4.27 exibe o gráfico do índice DIC (*Distance to Ideal Classifier*) (Sovierzoski, 2009a e 2009b) para os limiares do IPS apresentados na curva ROC (Figura 4.26). O menor índice DIC foi obtido para os limiares de 1,25 e 1,3 (DIC = 0,128).



**Figura 4.26: Gráfico de sensibilidade e especificidade e curva ROC.**

Em (a) é apresentado o gráfico de sensibilidade e especificidade em função do valor do IPS, e em (b) a curva ROC do IPS com a área calculada abaixo da curva de 0,96.

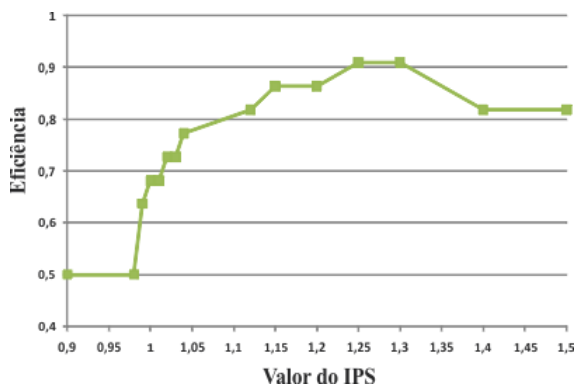




**Figura 4.27: Índice DIC para os valores de IPS.**

Avaliação da distância euclidiana entre os pontos da curva ROC (limiares de IPS) e o classificador ideal (sensibilidade = 100% e especificidade = 100%). O menor índice DIC foi obtido quando um limiar de 1,25, ou 1,3, é adotado para o IPS.

Calculou-se também a eficiência (*accuracy*) (Figura 4.28). O índice apresentado visa maximizar a relação de sensibilidade e especificidade. Neste gráfico, observa-se que a máxima eficiência ocorre para um limiar entre 1,25 e 1,3.

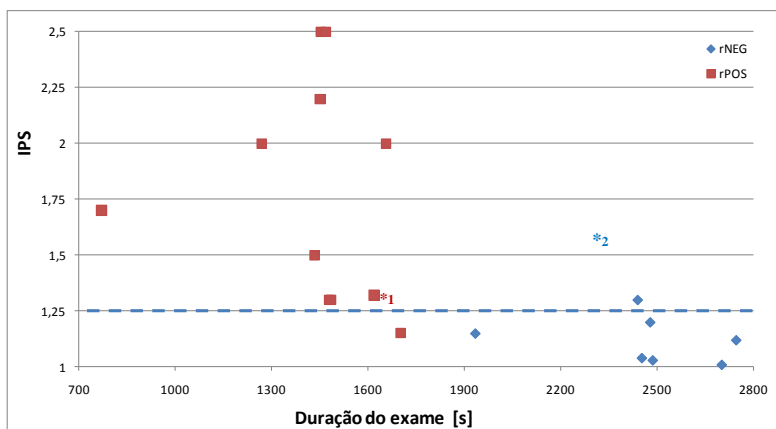


**Figura 4.28: Gráfico de desempenho do IPS.**

Gráfico com a eficiência (*accuracy*) para os limiares analisados. A melhor eficiência é encontrada ao adotar-se um limiar entre 1,25 e 1,3 para o IPS.

A Figura 4.29 exibe o IPS máximo dos pacientes (rPOS e rNEG) distribuídos em função do tempo de duração do TI. Quando adotado limiar de 1,25, obtém-se um falso positivo e um falso negativo.

A duração do TI para pacientes com rNEG ficou em torno de 2500 segundos (aproximadamente 42 minutos, DP = 3,76 min.), enquanto os pacientes com rPOS tiveram TI com duração média de 1440 segundos (24 minutos, DP = 4,2 min.).



**Figura 4.29: Distribuição do IPS em função da duração do TI.**

Valor máximo do IPS para cada caso (separados por grupo rPOS e rNEG) em função do tempo de duração do TI. Adotando limiar de 1,25, houve um falso negativo (\*1) e um falso positivo (\*2).

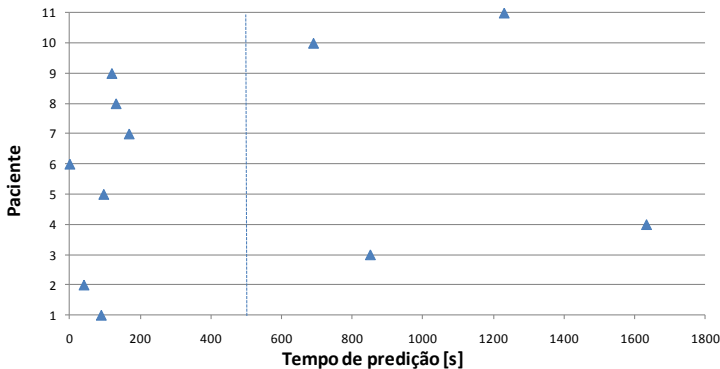
Nesta seção, definiu-se o limiar do IPS para diferenciar os grupos rPOS e rNEG, e foi constatada sua eficiência. A próxima seção avalia a capacidade de predição da síncope; ou seja, com qual antecedência em relação à deflagração da síncope, o IPS assume valor acima do limiar adotado ( $IPS_{\text{limiar}} = 1,25$ ).

#### 4.3.6. Potencial de Predição do IPS

Tendo definido o limiar eficaz para o IPS (90% de sensibilidade e especificidade) como índice de diferenciação entre os grupos rPOS e

rNEG, investigou-se o potencial do IPS como preditor de síncope.

Virag *et al.* (2007) propuseram como índice de eficiência de parâmetro para a predição da síncope, o tempo de antecedência com o qual o índice informa a iminência de síncope. A Figura 4.30 exibe esta forma de avaliação para o índice proposto neste trabalho (IPS). O paciente de número seis (Figura 4.30) apresenta tempo de predição zero por se tratar de um caso falso negativo; ou seja, para este caso o IPS não previu a síncope (quando adotado  $IPS_{limiar} = 1,25$ ).



**Figura 4.30: Gráfico com o tempo de predição da síncope.**

Tempo de predição da síncope (adotando limiar de 1,25) para os onze pacientes que apresentaram resposta positiva ao TI, incluindo um falso negativo (paciente número 06).

A Tabela 4.5 exibe os valores da análise estatística para todos os casos citados e também, os separa pelo limiar de 500 segundos.

**Tabela 4.5: Valores dos tempos de predição de síncope.**

	$T_{predição}$	$T_{predição} < 500 \text{ seg}$	$T_{predição} > 500 \text{ seg}$
Mínimo	0 * <sup>1</sup>	0 * <sup>1</sup>	690
Máximo	1633	168	1633
Média	458,8	91,9	1101
Mediana	131	96	1040,5
Desvio padrão	560,6	56,6	420,75
Distorção	1,24	-0,50	0,60

\*<sup>1</sup> O valor zero deve-se a um falso negativo, a não predição resultou em  $T_{predição} = 0$ .

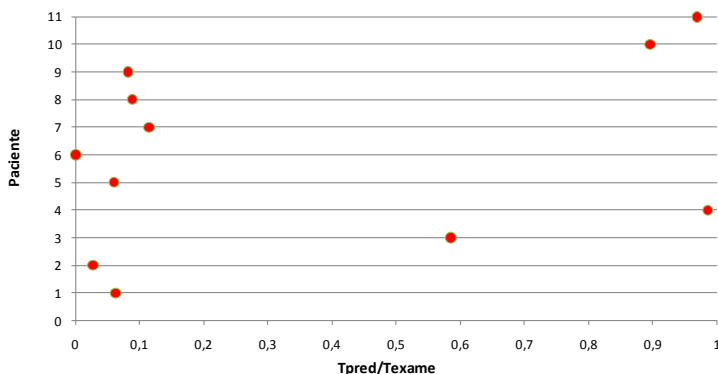
A análise do tempo de predição informa a efetividade com a qual o índice investigado aponta o instante de deflagração da síncope.

No entanto, este parâmetro pode ser ambíguo. Para o caso em que o tempo de predição seja de 300 segundos, tendo o exame durado pouco mais de 300 segundos, o tempo de predição seria baixo. No entanto, como a predição ocorreu no início do teste, o índice teve ótimo desempenho.

Desta forma, considera-se que uma forma mais adequada para se analisar a eficiência do índice possa ser obtida, utilizando-se a duração do exame como fator de correção. Assim, propõe-se o uso da relação entre o tempo de predição ( $T_{pred}$ ) e o tempo de duração do teste de inclinação ( $T_{exame}$ ) como figura de mérito complementar.

Assim, caso o IPS indique iminência de síncope no início do TI, o valor de  $T_{pred}/T_{exame}$  será de valor unitário (100% de eficiência - independente do tempo de duração do exame). Valor próximo a zero indica que o IPS a síncope foi prevista apenas no final do exame.

A Figura 4.31 exibe a relação  $T_{pred}/T_{exame}$  para os pacientes rPOS. Nota-se também, a tendência para uma distribuição bimodal, onde há um grupo concentrado em valores abaixo de 0,2 (predição realizada ao faltar 20% do tempo para o término do exame) e outro grupo acima de 0,5 (50% para o término do exame).



**Figura 4.31: Gráfico com o tempo de predição corrigido.**

Tempo de predição da síncope (adotando limiar de 1,25) corrigido pela duração do teste de inclinação ( $T_{predição}/T_{exame}$ ).

A Tabela 4.6 exhibe os valores  $T_{\text{pred}}/T_{\text{exame}}$ : mínimo, máximo, médio, mediana e desvio padrão.

Considerando uma distribuição bimodal, fez-se o mesmo cálculo considerando somente os valores  $T_{\text{pred}}/T_{\text{exame}}$  abaixo de 0,5 (terceira coluna da Tabela 4.6) e em seguida acima de 0,5 (quarta coluna da Tabela 4.6).

**Tabela 4.6: Valores dos tempos de predição corrigidos.**

	$T_{\text{pred}}/T_{\text{exame}}$	$T_{\text{pred}}/T_{\text{exame}} > 0,5$	$T_{\text{pred}}/T_{\text{exame}} < 0,5$
<b>Mínimo</b>	0 * <sup>1</sup>	0,58	0 * <sup>1</sup>
<b>Máximo</b>	0,98	0,98	0,11
<b>Média</b>	0,35	0,86	0,06
<b>Mediana</b>	0,09	0,93	0,06
<b>Desvio padrão</b>	0,42	0,19	0,04
<b>Distorção</b>	0,82	-1,75	-0,04

\*<sup>1</sup> O valor zero deve-se ao falso negativo, a não predição resultou em  $T_{\text{predição}} = 0$ .

Esta figura de mérito ( $T_{\text{pred}}/T_{\text{exame}}$ ) para o índice de predição permite constatar que há pacientes mais sensíveis à mudança postural; ou seja, pacientes que apresentam variações nos parâmetros monitorados logo após a inclinação, quando comparado à resposta fisiológica esperada.

A discussão dos resultados apresentados é realizada no Capítulo 5.



## 5. DISCUSSÃO

---

Neste capítulo, as opções metodológicas adotadas são discutidas, sendo analisadas as suas vantagens, desvantagens e limitações. Faz-se ainda, a crítica dos resultados obtidos por meio da metodologia adotada.

### 5.1. Metodologia

Devido à inexistência de banco de dados com os sinais necessários para a investigação proposta neste trabalho, bem como a inexistência de equipamento com arquitetura aberta para utilização no TI, fez-se necessário desenvolver equipamento para o presente trabalho, o SISNEURO (seção 5.1.2), bem como definir protocolo para a coleta de sinais (seção 5.1.1).

Estas duas tarefas foram realizadas de forma concomitante, pois foi necessário definir um protocolo para registro dos sinais que não interferisse na prática clínica e que atendesse aos requisitos do *guideline* para o TI (Moya, 2009), bem como, ao CEPESH. Assim, o sistema de registro não deve interferir nos procedimentos e equipamentos utilizados pelo médico durante o TI usualmente realizado.

O registro dos sinais durante TI viabilizou a obtenção de sinais contendo eventos de síncope. As discussões a respeito do protocolo de coleta adotado, assim como observações relacionadas à tarefa de registro são descritos na seção 5.1.3.

O processamento dos sinais é discutido na seção 5.1.3. Os resultados obtidos são discutidos na seção 5.2.

#### 5.1.1. Protocolo de Coleta e Registro de Sinais

Conforme descrito no Capítulo 2, diversos são os mecanismos responsáveis pela manutenção da perfusão cerebral, sendo que o mau funcionamento de qualquer destes mecanismos pode levar à síncope. Assim, a princípio, desejava-se registrar um grande número de sinais fisiológicos, cita-se: volume respiratório, fluxo sanguíneo cerebral, FPG em mais de um ponto, várias derivações de ECG, umidade da pele, impedância transtorácica, temperatura corporal, EMG e EEG.

Embora tal abordagem possa proporcionar um banco de dados mais rico e viabilizar um maior número de análises, a complexidade do sistema de aquisição, o desconforto para o paciente (excesso de transdutores), a dificuldade para o médico realizar manobras de emergência (como reanimação) na presença de grande número de transdutores, levou a decisão de reduzir o número de sinais monitorados àqueles que se considerou como minimamente necessários (e suficientes) para atingir os objetivos propostos neste trabalho.

Reuniões com o médico responsável pelos TIs foram realizadas para definir as características que o *hardware* deveria ter para registrar os sinais, sem, contudo, interferir na prática clínica e nos demais equipamentos utilizados para monitoração e diagnóstico. Realizou-se também, o acompanhamento durante os TIs para assimilar a rotina do exame e assim, melhor estabelecer a estratégia para a coleta de dados.

O protocolo de registro foi aprovado pelo CEPESH da UFSC (Apêndice A).

A seguir, discute-se o sistema implementado para o presente trabalho.

### **5.1.2. SISNEURO - *Hardware e Software***

O sistema implementado atendeu ao objetivo de se registrar os sinais de interesse para o presente trabalho em paralelo com os equipamentos empregados pelo médico (TEB®), não interferindo assim, com o procedimento usual. Para tal, o amplificador de ECG foi implementado sem a etapa de realimentação da tensão de modo comum. O módulo de ECG foi alimentado com pilhas para dar maior segurança ao paciente e reduzir o nível de ruído. Este módulo está eletricamente isolado do restante do circuito (módulos de digitalização e transmissão de dados para o computador) por meio de acoplador óptico (seção 3.2.1).

Utilizou-se um *notebook* para efetuar o registro simultâneo e ininterrupto de todos os sinais monitorados, e para armazenar as anotações pertinentes.

Diversos métodos para monitorar a respiração foram testados durante a etapa de desenvolvimento do *hardware*: cinto torácico, acelerômetros fixados junto ao tórax, máscara com sensor de fluxo de ar e, por fim, termistores posicionados junto às narinas do paciente.

O cinto torácico mostrou-se funcional em laboratório. Contudo,



na prática clínica, poderia se constituir em um entrave, caso houvesse necessidade de reverter parada cardíaca por meio de desfibrilador.

Uma segunda tentativa foi utilizar máscara facial com transdutor de fluxo de ar. A vantagem deste sistema é a possibilidade de se calcular o volume de ar durante o ciclo respiratório. Porém, a máscara retém parte do volume expirado, aumentando o nível de  $\text{CO}_2$  que pode interferir na resposta fisiológica. A resistência do pneumotacógrafo utilizado para medir o fluxo exige maior esforço do paciente durante a respiração, tornando desconfortável o uso da máscara. Estes fatores compõem uma percepção de “sufocamento” ao usar a máscara por parte dos pacientes, podendo corroborar com a ocorrência de síncope.

Por fim, optou-se pelo uso de termistores fixados com fita *micropore* junto às narinas para determinar a frequência da ventilação pulmonar. Este método mostrou-se o mais confortável para o paciente e supriu os sinais necessários à investigação. Mesmo quando o paciente respira pela boca, o sensor capta as variações de temperatura que ocorrem próximo às narinas.

O sensor de FPG do tipo transmissivo e a escolha do local de monitoração (dedo anelar) foram definidos com base na literatura e viabilizaram a aquisição dos sinais requeridos para este trabalho. Algumas outras medidas foram necessárias para garantir a boa monitoração do FPG: remover esmalte das unhas dos pacientes, usar tipóia para reduzir a livre movimentação do braço e mantê-lo na altura do coração, solicitar que o paciente não movimente o dedo monitorado pelo sensor.

Foi utilizada transmissão pela USB dos sinais amostrados, o *notebook* apresentou e os registrou os sinais em tempo real. A monitoração em tempo real permite identificar se a movimentação do paciente desloca os transdutores, principalmente durante a mudança de posição de supino para semiortostatismo e na pré-síncope. Através da monitoração, o médico pode observar a necessidade de ajustar o posicionamento dos transdutores.

Dados de 44 pacientes foram coletados com o sistema implementado entre novembro de 2008 e maio de 2009. No entanto, dados de sete pacientes (16% do total) foram descartados por apresentarem excessivo nível de ruído ou interrupções que comprometeram a sua análise. Isto se deveu à opção de implementar o amplificador de ECG sem realimentação, e também, devido à movimentação do paciente durante a transição da posição supina para a de semiortostatismo e na pré-síncope.

Para contornar o descarte de dados devido ao excessivo nível de ruído no ECG, uma solução seria utilizar o mesmo amplificador de ECG empregado na rotina clínica para o registro dos sinais para a pesquisa. Contudo, o amplificador de ECG comercial utilizado pelo médico não disponibiliza os sinais para análise *offline*; utilizar apenas o SISNEURO contraria a premissa de não interferir na execução usual do procedimento.

Para a primeira fase deste estudo, optou-se por analisar sinais adquiridos sem quaisquer interrupções para evitar interpretações inadequadas devido à ausência de um padrão esperado. Na continuidade deste trabalho, será avaliado se tal procedimento de descarte pode ser adotado sem que a análise dos dados seja afetada.

Apesar das dificuldades relatadas nesta seção, o desenvolvimento do sistema possibilitou o adequado registro dos sinais necessários à investigação proposta.

### **5.1.3. Metodologia de Processamento dos Sinais**

Existem diversas metodologias propostas na literatura para a detecção de singularidades dos sinais de ECG e FPG. Neste trabalho, empregou-se as metodologias adotadas neste laboratório (Garcia, 2005) que, por sua vez, acompanham as atuais tendências na área (Ghaffari, 2008). Assim, a transformada wavelet foi utilizada para detectar as singularidades nos sinais de ECG e FPG. Experimentou-se diversas funções wavelet-mãe, contudo o melhor resultado foi obtido com a configuração sugerida por Ghaffari *et al.* (2008). Os resultados da detecção de singularidades do ECG e FPG obtidos no presente trabalho estão em concordância com aqueles obtidos pelas referências utilizadas.

O cálculo de índices baseados nas singularidades permitiu quantificar alterações ocorridas nos sinais de ECG e FPG durante o TI. Existem variações dos índices medidos entre pacientes com resposta negativa ao TI daqueles pacientes com síncope.

Salienta-se que PWTT não é um índice de uso clínico estabelecido. Há controvérsias quanto às singularidades do ECG e FPG adotados como marcadores do início e final do PWTT.

Chan *et al.* (2007) sugerem utilizar o período de pré-ejeção<sup>2</sup> cardíaca como referência para o início do PWTT em vez de se utilizar a onda R do ECG. Diversas singularidades do FPG vêm sendo utilizadas para marcar o final de cada PWTT: base, rampa sistólica, pico e valores intermediários entre a base e o pico.

Neste trabalho, o cálculo do PWTT acompanhou o procedimento mais comumente adotado: intervalo entre a onda R do ECG e o valor médio entre a base e pico da rampa sistólica do FPG (seção 3.3.8).

A extração de índices quantitativos temporais e atrasos entre ECG e FPG foram utilizados para calcular os índices propostos neste trabalho. A discussão dos resultados obtidos é apresentada na próxima seção.

## 5.2. Resultados Obtidos

O índice de predição de síncope (IPS), proposto neste trabalho, é discutido na seção 5.2.1. Os resultados da análise no domínio da frequência empregados para analisar o balanço simpátovagal (BSV) ao longo do TI são apresentados na seção 5.2.2.

### 5.2.1. Índice Preditivo de Síncope

Ao analisar índices calculados a partir dos sinais de ECG e FPG obtidos de pacientes com síncope e com resposta negativa ao TI, observou-se diferenças significativas entre os seus valores (seção 4.3). Algumas destas variações eram esperadas; por exemplo, há acentuada variação na FC e no PWTT que antecedem a ocorrência da síncope (Figura 4.18 e Figura 4.20). A FC aumenta para compensar o roubo vascular. Pacientes com resposta negativa ao TI (não sedentários com reserva cardíaca adequada) apresentam menor variação na FC durante a alteração postural. A variação na PAS é também diferente entre estes grupos. Tendo em vista que o PWTT está relacionado à PAS, observou-se variações diferenciadas também neste parâmetro.

A existência destas diferenças estimulou a investigação de índice

---

<sup>2</sup> Período de pré-ejeção: Período entre a contração ventricular e a abertura das válvulas semilunares (sigmóides), no qual o sangue é ejetado no início da aorta.

para a predição da síncope (IPS). A análise das variações destes sinais, em conjunto com estudos sobre fisiologia, levou a proposição de equação para o índice de predição da síncope (Equação 3.3).

A análise do IPS ao longo do TI (seção 4.3.4) mostra que este índice apresenta valor substancialmente mais elevado para os pacientes com resposta positiva ao TI (Figura 4.23) quando comparado aos pacientes com resposta negativa ao TI (Figura 3.22).

Em função deste comportamento, realizou-se análise estatística para verificar se tal diferença é significativa (sem sobreposição entre os grupos rPOS e rNEG). Obteve-se o valor de 1,25 como limiar entre os grupos (seção 4.3.5).

Conforme descrito na seção 4.3, o IPS apresenta valores iniciais distintos (paciente em repouso - estado basal) mesmo para paciente de um mesmo grupo. Como pode ser observado na Figura 4.17, Figura 4.19 e Figura 4.21 (Capítulo 4), a tendência e o valor da alteração do IPS após a inclinação, como também após o uso de TNG, são diferentes para cada paciente.

Isto se deve, provavelmente, a variabilidade fisiológica. Uma vez que, em repouso, diferentes indivíduos terão diferentes valores basais para a FC, PAS e demais índices (todos dentro de uma faixa limite considerada como normalidade - curva normal).

O IPS reflete estas diferenças dos índices. Conforme apresentado na seção 4.3, o IPS de pacientes com resposta negativa ao TI manteve-se abaixo de um dado limiar (1,25 - seção 4.3.5); pacientes com resposta positiva ao TI apresentaram valor de IPS acima este limiar, indicando síncope iminente. É com base neste limiar que o IPS foi utilizado para diferenciar pacientes e prever a síncope.

Foi observado que a utilização de um limiar superior a 1,25 permite prever a síncope com maior antecedência, contudo ocorrem mais falsos negativos e a eficiência de diferenciação diminui (Figura 4.28 e Figura 4.30). Esta observação pode ser relevante para futuro uso clínico do IPS, pois a adoção de um limiar diferente permite alterar a especificidade e sensibilidade (Figura 4.30). Maior sensibilidade é útil para excluir a possibilidade de uma dada doença na fase inicial de diagnóstico; testes com alta especificidade são úteis para confirmar a hipótese de diagnóstico (Santos, 2001; Garcia, 2005).

Para os pacientes analisados, a melhor relação entre predição positiva e negativa foi obtida com um limiar de 1,25 (Figura 4.30).

A avaliação da VFC no domínio da frequência é discutida na próxima seção.

### 5.2.2. Balanço Simpatovagal

Investigou-se a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência haja vista que esta é apontada como sendo relacionada à atuação simpatovagal, determinante para a manutenção da PAS em níveis seguros de forma a evitar a síncope.

Como a respiração modula a banda HF da VFC, registrou-se a frequência da ventilação pulmonar (FVP); caso os pacientes apresentem uma FVP fora da banda HF (0,15 a 0,4 Hz), o cálculo de estimativa da atividade parassimpática pode ser pouco significativa. É portanto, necessário observar a FVP para avaliar a adequação do BSV na estimação da atividade autonômica (Zhong, 2004; Bailón, 2007).

No entanto, todos os pacientes que participaram desta investigação mantiveram espontaneamente a respiração dentro da faixa HF. Assim, a atividade parassimpática pôde ser estimada com base no cálculo direto da potência HF da VFC.

A proposta de utilização do BSV para identificar a iminência da síncope deve-se ao fato deste estar intimamente relacionado ao controle da PAS, necessário para impedir a síncope. Observou-se, contudo, que as alterações no BSV ocorrem concomitantemente com as variações na FC, sendo que esta já é monitorada e de uso clínico estabelecido para diagnóstico da síncope.

Portanto, o BSV não se mostrou útil na predição da síncope (seção 4.2.3). No entanto, foi observado que o BSV pode ser valioso na distinção entre as síncopes mista ou vasodepressora.

A análise do BSV para os pacientes agrupados em função do tipo de síncope (seção 4.2.3) mostram que há diferença significativa na magnitude do BSV entre os grupos com síncope tipo mista e tipo vasodepressora (Figura 4.15).

Portanto, enquanto o IPS viabiliza prever a iminência de síncope, distinguindo pacientes com resposta positiva daqueles com resposta negativa ao TI, a análise do BSV auxilia distinguir o tipo de síncope dentre os tipos mista e vasodepressora. Desta forma, tem-se que estes dois índices se complementam.

O próximo capítulo apresenta as considerações finais sobre o trabalho, discorrendo sobre as contribuições, limitações e sugestões de trabalhos futuros.



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Este capítulo apresenta as considerações finais sobre o presente trabalho, abordando as suas contribuições (seção 6.1), limitações (seção 6.2) e sugestões de trabalhos futuros (seção 6.3).

### 6.1. Contribuições

Este trabalho realizou a predição de síncope através da observação da variação de índices calculados a partir de mecanismos fisiológicos que atuam na manutenção da PAS durante alteração postural. As variações nos índices foram observadas por meio de técnicas no domínio do tempo e da frequência.

As contribuições de maior relevância obtidas por meio deste trabalho são:

1. Desenvolvimento de sistema para obtenção de dados para investigar a síncope reflexa para uso *in loco* e *in vivo* durante teste de inclinação (contribuição de caráter técnico).
2. Proposta de índice para predição de síncope (IPS) calculado a partir de sinais de sinais de ECG e FPG.
3. Diferenciação entre síncope do tipo vasodepressora e do tipo mista por meio de análise do BSV no domínio da frequência.

### 6.2. Limitações

As principais limitações observadas durante a realização deste trabalho foram:

1. Inexistência de um padrão ouro no diagnóstico da síncope, inviabilizando cálculos de sensibilidade e especificidade.
2. O grupo controle utilizado é constituído por pacientes que, embora tenham apresentado resposta negativa ao TI durante o teste de inclinação (resultado negativo), possuem histórico de síncope (motivo pelo qual foram orientados a realizar o TI). Desta forma, a resposta negativa ao TI deste grupo de pacientes pode estar em um campo nebuloso entre aqueles que nunca apresentaram síncope e pacientes com histórico de síncope.

**3.** Ao longo da pesquisa, obteve-se registros de 44 pacientes. Para testar o IPS proposto, foram utilizados dados de 24 pacientes, dos quais 13 apresentaram síncope e 11 não reproduziram sintomas de síncope ou pré-síncope (resposta negativa ao TI - grupo controle). O número de pacientes permitiu evidenciar a relevância do IPS proposto; contudo, tem-se como propósito aplicar este estudo para um maior número de pacientes.

**4.** As medidas de pressão arterial foram obtidas em intervalos de um minuto. Para um melhor acompanhamento do estado do paciente seria ideal obter medida de pressão batimento a batimento cardíaco. Tal medida viabilizaria a realização de estudos comparativos entre variações na PAS e no PWTT batimento a batimento.

### **6.3. Trabalhos Futuros**

Com base nas observações realizadas e em função das limitações encontradas, sugere-se os seguintes tópicos para futuras investigações.

#### **6.3.1. Pesquisa com um Maior Número de Pacientes**

Realizar registro em mais de um hospital (multicêntrico), obtendo assim um maior número de dados (sanando a terceira limitação citada na seção anterior). Acrescentar sinais de voluntários (submetidos ao teste de inclinação) que não tenham histórico de síncope e tenham passado por teste de esforço e exames preliminares para determinar estarem aptos ao teste de inclinação. Sendo estes considerados o grupo controle.

Mais dados representariam também a possibilidade de analisar adicionalmente o subgrupo de paciente com síncope do tipo cardíaca. Sugere-se avaliar o comportamento do BSV neste subgrupo.

#### **6.3.2. Registro de Sinais e Análises**

1) Registrar medida de pressão batimento a batimento. Analisar variações na PAS e como estas se refletem nos diversos tipos de PWTT, cita-se:  $PWTT_{base}$ ,  $PWTT_{pico}$ , e  $PWTT_{50\%}$ . Verificar influência da respiração sobre variações na pressão batimento a batimento (modulação da pressão pela respiração).



2) Registrar o fluxo sanguíneo cerebral (artéria média cerebral) por meio de ultrassom Doppler pulsado. Tal análise justifica-se pela própria definição de síncope como sendo uma hipoperfusão cerebral. Com os dados do FSC, poder-se-ia analisar a vasoconstricção cerebral.

Sugere-se ainda investigar outros sinais como volume ventilatório pulmonar (respiração) e impedância da pele.



## REFERÊNCIAS

- AKSELROD, S. *et al.* Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control. *Science*, v. 213, p. 220-222, 1981.
- ALLEN, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological Measurement*, v. 28, n. 3, R1, 2007.
- ALSHEKHLEE, A. *et al.* Incidence and Mortality Rates of Syncope in the United States. *The American Journal of Medicine*, v. 122, n. 2, p. 181-188, 2009.
- ANDRADE, A. F. *et al.* Traumatismo Craniencefálico Grave - Situações Especiais. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina / Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, 2002.
- ANDRIGHETTO, A. G. *et al.* Síncope de origem indeterminada e sua relação com distúrbios psiquiátricos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. v. 72, n. 6, p. 751-755, 1999.
- BAGGIO, J. F. R. *et al.* Micro-Computerized System to Investigate the Neurocardiogenic Syncope. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, September 7-12, Heidelberg - Munich, Germany. IFMBE Proceedings. Springer, p. 457-460, 2009.
- BAILÓN, R. *et al.* Analysis of Heart Rate Variability Using Time-Varying Frequency Bands Based on Respiratory Frequency. In: *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, Lyon, France. p. 6674-6677, 2007.
- BASELLI, G. *et al.* Short and long term non-linear analysis of RR variability series. *Medical Engineering. & Physics*, v. 24, p. 21-32, 2002.
- BASELLI, G. *et al.* Data Analysis and Simulation Models of Systemic

to Peripheral Interaction in Cardiovascular Regulation. In: 4th IET International Conference on Advances in Medical, Signal and Information Processing, MEDSIP 2008, p. 1-4, 2008.

BENDITT, D. G. *et al.* Tilt Table Testing for Assessing Syncope. ACC expert consensus document. Journal of the American College of Cardiology, v. 28, n. 1, p. 263-275, 1996.

BENDITT, D. G. *et al.* The Evaluation and Treatment of Syncope: A Handbook for Clinical Practice. 2nd. ed.: Wiley-Blackwell, 2006.

BENDITT, D. G. *et al.* Evaluation and Treatment of Syncope. Futura Publishing Co Inc, 2003.

BOARDMAN, A. *et al.* A Study on the Optimum Order of Autoregressive Models for Heart Rate Variability. Physiological Measurement, v. 23, p. 325-336, 2002.

BOMFIM, A. S. *et al.* Teste de inclinação: fundamentos e aplicação clínica. Revista SOCERJ, v. 17, n. 4, p. 243-250, 2004.

BOSAN, M. C. Estudo da Relação entre os Sinais de Pressão Arterial e Velocidade do Fluxo Sanguíneo Cerebral em Recém Nascidos. (1998). (Tese de Doutorado) - COPPE UFRJ, Rio de Janeiro, 1998.

BRIGNOLE, M. *et al.* New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Europace, v. 2, p. 66-76, 2000.

BRIGNOLE, M. *et al.* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. European Heart Journal, v. 22, p. 1256-1306, 2001.

BRIGNOLE, M. *et al.* Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope - Update 2004. The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology, v. 6, p. 467-537, 2004.

BRIGNOLE, M. *et al.* A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred

- urgently to general hospitals. *European Heart Journal*, v. 27, p. 76–82, 2006.
- CARVALHO, J. L. A. *et al.* Avaliação de métodos de interpolação do sinal de variabilidade da frequência cardíaca. XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. v.5, p. 342-346, 2002.
- CHAN, G. S. H. *et al.* Change in pulse transit time and pre-ejection period during head-up tilt-induced progressive central hypovolaemia. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 21, p. 283–293, 2007.
- CINTRA, F. *et al.* Heart Rate Variability During Sleep in Patients with Vasovagal Syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 28, n. 12, p. 1310-1316, 2005.
- CLIFFORD, G. D. Signal Processing Methods for Heart Rate Variability. (Doctor of Philosophy) - Department of Engineering Science, University of Oxford, 2002.
- COHEN, M. A.; TAYLOR, J. A. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *Journal of Physiology*, v. 542, n. 3, p. 669-683, 2002.
- COLMAN, N. *et al.* Epidemiology of reflex syncope *Clinical Autonomic Research*, v. 14, n. 1, p. i9-i17, 2004.
- DAVIES, C. T.; NEILSON, J. M. Sinus arrhythmia in man at rest. *Journal of Applied Physiology*, v. 22, p. 947–955, 1967.
- ECTOR, H. *et al.* Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 21, p. 193–196, 1998.
- EMKANJOO, Z. *et al.* Correlation between results of head-up tilt test and clinical features in patients with syncope or presyncope. *Journal of Electrocardiology*, v. 40, p. 200-202, 2007.
- ERKEL, A. R. V.; PATTYNAMA, P. M. T. Receiver operating characteristic (ROC) analysis: Basic principles and applications

- in radiology. *European Journal of Radiology*, v. 27, p. 88–94, 1998.
- FAES, L. *et al.* Causal Cross-Spectral Analysis of Heart Rate and Blood Pressure Variability for describing the Impairment of the Cardiovascular Control in Neurally Mediated Syncope. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 53, n. 1, p. 65-73, 2006.
- FITZPATRICK, A. P. *et al.* Methodology of Head-Up Tilt Testing in Patients With Unexplained Syncope. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 17, n. 1, p. 125-130, 1991a.
- FITZPATRICK, A. P. *et al.* The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *European Heart Journal*, v. 12, p. 389-394, 1991b.
- FRANCHINI, K. G.; COWLEY JR., A. W. *Autonomic Control of Cardiac Function. Primer on the Autonomic Nervous System*. 2nd ed. London: Elsevier Academic Press. 134-138, 2004.
- FREEMAN, J. V. *et al.* Autonomic Nervous System Interaction with Cardiovascular System During Exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol 48, n. 5, p. 342-362, 2006.
- FUNG, P. *et al.* Continuous Noninvasive Blood Pressure Measurement by Pulse Transit Time. In: 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS. p.738-741, 2004.
- GANZEBOOM, K. S. *et al.* Lifetime Cumulative Incidence of Syncope in the General Population: A Study of 549 Dutch Subjects Aged 35–60 Years. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v. 17, p. 1172-1176, 2006.
- GARCIA, E. D. V. *Processamento de sinais usando wavelets para caracterização da repolarização ventricular durante hipoglicemia*. (Tese de doutorado) - PPGEEL, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.
- GHAFFARI, A. *et al.* A new mathematical based QRS detector using

- continuous wavelet transform. Computers and Electrical Engineering, v. 34, p. 81-91, 2008.
- GIUGNO, K. M. *et al.* Tratamento da hipertensão intracraniana. Jornal de Pediatria, v. 79, n. 4, p. 287-296, 2003.
- GOLDBERGER, J. J. Sympathovagal balance: how should we measure it? American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, v. 276, p. 1273-1280, 1999.
- GONZÁLEZ, M. A. G. Estudio de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco Mediante Técnicas Estadísticas, Espectrales y No Lineales. (Tese de doutorado), Universitat Politècnica de Catalunya, 1998.
- GRUPI, C. J. Investigação não-invasiva do paciente com síncope. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 9, n. 2, p. 175-182, 1999.
- GUIMARÃES, J. I. Normatização dos Equipamentos e Técnicas para Realização de Exames de Teste de Inclinação Ortostática (tilt table test). Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 79, n. 4, p. 442-442, 2002.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Textbook of Medical Physiology International Edition. 11. ed., 2006.
- HACHUL, D. Testes de Inclinação Seriados para Avaliação da Eficácia Terapêutica da Síncope Neurocardiogênica. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 2, p. 252-260, 1999.
- HADJIKOUTISA, S. E. A. The investigation of syncope. Seizure, v. 13, p. 537-548, 2004.
- HIRATA, K. *et al.* Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. Japanese Circulation Society, v. 70, n. 10, p. 1231-1239, 2006.
- IFEACHOR, E. C.; JERVIS, B. J. Digital Signal Processing. A Pratical Approach. Addison-Wesley Publishing Company, 1993.

- JHANJEE, R. *et al.* Syncope in Adults: Terminology, Classification, and Diagnostic Strategy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 29, n. 10, p. 1160–1169, 2006.
- JOHNSON, L. R. *Essential Medical Physiology*. 3ed. Elsevier, 2003.
- KESSLER, C. *et al.* The Emergency Department Approach to Syncope: Evidence-based Guidelines and Prediction Rules. *Emergency Medicine Clinics of North America*, v. 28, p. 487–500, 2010.
- KÖHLER, B.-U. *et al.* The Principles of Software QRS Detection. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, v. 21, n. 1, p. 42-57, 2002.
- KORHONEN, I.; YLI-HANKALA, A. Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 53, n. 8, p. 975–985, 2009.
- KULAKOWSKI, P. *et al.* Tilt Testing: is it necessary in all patients with suspected vaso-vagal syncope? *Pacing and Clinical Electrophysiology*, v. 28, n.9, p. 968-974, 2005.
- LEGARRETA, R. *et al.* R-wave detection using continuous wavelet modulus maxima. *Computers in Cardiology*, n. 21, p. 565-568, 2003.
- LEGARRETA, I. R. *et al.* Continuous wavelet transform modulus maxima analysis of the electrocardiogram: beat characterisation and beat-to-beat measurement. *International Journal of Wavelets, Multiresolution and Information Processing*, v. 3, n. 1, p. 19-42, 2005.
- LEMPERT, T. *et al.* Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of Neurology*. v. 36, n. 2, p. 233-237, 1994.
- LI, C. *et al.* Detection of ECG Characteristic Points Using Wavelet Transforms *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 42, n. 1, p. 21-28, 1995.



- LI, J. K. J. Dynamics of the Cardiovascular System. Ed. World Scientific Publishing Co. Re. Ltd, Singapore, 2004.
- LINZER, M. *et al.* Recurrent syncope as a chronic disease: preliminary validation of a disease-specific measure of functional impairment. *Journal of General Internal Medicine*, v. 9, p. 181–186, 1994.
- MALIK, M. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*, v. 93, p. 1043-1065, 1996.
- MALLAT, S. A wavelet tour of signal processing, The sparse way. 3ed. ed.: Elsevier, 2009.
- MALLET, A. L. R. Síncope: abordagem diagnóstica. *Revista da Socerj - Emergências cardiológicas*, v. 12, n. 1, p. 422-429, 1999.
- MALMIVUO, J.; PLONSEY, R. Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields. Oxford University Press, 1995.
- MOHRMAN, D. E.; HELLER, L. J. Cardiovascular Physiology. 6. ed.: McGraw-Hill, 2006.
- MOYA, A. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of syncope. The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, v. 30, p. 2631-2671, 2009.
- MOYLE, J. T. B.; Pulse Oximetry. 2º Ed. Londres: BMJ Books, 2002.
- NASCHITZ, J. E. *et al.* Pulse transit time by r-wave-gated infrared photoplethysmography: review of the literature and personal experience. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 18, p. 333–342, 2004.
- NISKANEN, J. *et al.* Software for Advanced HRV Analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 76, p. 73-81, 2004.

- OLUFSEN, M. *et al.* Autoregulation of cerebral blood flow. In: Proceedings of the IEEE 26th Annual Northeast Bioengineering Conference. p.41-42, 2000.
- ORIBE, E. *et al.* Syncope: The Diagnostic Value of Head-Up Tilt Testing. Pacing and Clinical Electrophysiology, v. 20, n. 4, p. 874-879, 1997.
- PAGANI, M. *et al.* Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circulation Research, v. 59, p. 178-193, 1986.
- PENTTILÄ, J. *et al.* Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. Clinical Physiology and Functional Imaging, v. 21, n. 3, p. 365-376, 2001.
- PETKAR, S. *et al.* How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. Postgraduate Medical Journal, v. 82, p. 630-641, 2006.
- PIMENTA, J.; VALENTE, N. Síncope Neuromediada. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 2, p. 236-243, 1999.
- PINNA, G. D. *et al.* Effects of Paced Breathing on Ventilatory and Cardiovascular Variability Parameters During Short-Term Investigations of Autonomic Function. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, v. 290, p. 424-433, 2006.
- POZZA, D. *et al.* Head-up-tilt testing in children: new perspectives using beat-to-beat blood-pressure monitoring. Images in Paediatric Cardiology, v. 22, p. 1-7, 2005.
- SANTOS, I. Noções básicas de epidemiologia clínica. In: Epidemiologia das Doenças Respiratórias. Rio de Janeiro: Revinter, cap. 2, p. 27-43, 2001.

- SAVAGE, D. D. *et al.* Epidemiologic Features of Isolated Syncope: The Framingham Study. *Stroke*, v. 16, n. 4, p. 626-629, 1985.
- SCANAVACCA, M. I. Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 79, n. suplemento V, p. 1-50, 2002.
- SCARABELLI, C. C.; SCARABELLI, T. M. Neurocardiogenic syncope, Clinical review. *BMJ*, v. 329, p. 336-341, 2004.
- SCHONBECK, J. *Encyclopedia of Nursing and Allied Health*. 2nd. ed. Detroit, 2006.
- SHELLEY, K. H. Photoplethysmography: Beyond the Calculation of Arterial Oxygen Saturation and Heart Rate. *International Anesthesia Research Society*, v. 105, n. 6, p. 31-36, 2007.
- SHELLEY, K. H. *et al.* What Is the Best Site for Measuring the Effect of Ventilation on the Pulse Oximeter Waveform? *Anesthesia & Analgesia*, v. 103, p. 372-377, 2006.
- SHIN, S.-J. *et al.* Assessment of Autonomic Regulation of Heart Rate Variability by the Method of Complex Demodulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 36, n. 2, p. 274-283, 1989.
- SMITH, R. P. *et al.* Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. *Thorax*, v. 54, p. 452-458, 1999.
- SORAJJA, D. *et al.* Syncope While Driving: Clinical Characteristics, Causes, and Prognosis. *Circulation*, v. 120, p. 928-934, 2009.
- SOTERIADES, E. S. *et al.* Incidence and Prognosis of Syncope. *The New England Journal of Medicine*, v. 347, p. 878-885, 2002.
- SOVIERZOSKI, M. A. Avaliação de descritores morfológicos na identificação de eventos epileptiformes. (Doutorado) - IEB - PPGEEL, UFSC, Florianópolis, 2009a.
- SOVIERZOSKI, M. A. *et al.* Evaluation of Benchmark Indexes to

- Determine the Best Performance of a Binary Neural Classifier. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. v. 25. n. 4. Munich, Germany: IFMBE Proceedings, 2009b. p. 464-467.
- SUN, B. C. Direct Medical Costs of Syncope-Related Hospitalizations in the United States. *The American Journal of Cardiology*, v. 95, p. 668-671, 2005.
- TASK\_FORCE. Task Force Of The European Society Of Cardiology And The North American Society Of Pacing And Electrophysiology - Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, v. 93, p. 1043-1065, 1996.
- TRAON, A. P. *et al.* Dynamics of Cerebral Blood Flow Autoregulation in Hypertensive Patients. *Journal of the Neurologic Sciences*, v. 195, p. 139-144, 2002.
- VELCHEV, Y.; BOUMBAROV, O. Wavelet Transform Based ECG Characteristic Points Detector. *International Scientific Conference Computer Science*. p. 49-54, 2008.
- VERHEYDEN, B. *et al.* Tilt training increases the vasoconstrictor reserve in patients with neurally mediated syncope evoked by head-up tilt testing. *European Heart Journal*, v. 29, p. 1523-1530, 2008.
- VERMA, P. K. *et al.* Grading of Cerebral Autoregulation in Preterm and Term Neonates. *Pediatric Neurology*, v. 23, n. 3, p. 236-242, 2000.
- VIRAG, N. *et al.* Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: Experience in 1,155 patients. *Heart Rhythm*, v. 4, n. 11, p. 1375-1382, 2007.
- WEBSTER, J. G. *Measurement, Instrumentation and Sensors Handbook*. Taylor & Francis, Inc., 1999.
- WECHT, J. M. *et al.* Cardiac autonomic responses to progressive head-

up tilt in individuals with paraplegia. *Clinical Autonomic Research*, v. 13, p. 433–438, 2003.

WELCH, P. D. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Transactions on Audio Electroacoustics*, v. AU-15, p. 70–73, 1967.

ZAIDI, A. *et al.* Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt. *Heart*, v. 83, p. 181-184, 2000.

ZHANG W. X. *et al.* Cerebral blood flow velocity by transcranial Doppler during a vertical-rotating table simulation of the push-pull effect. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, v. 71, n. 5, p. 485-488, 2000.



ZHONG, Y. *et al.* Nonlinear analysis of the separate contributions of autonomic nervous systems to heart rate variability using principal dynamic modes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. v. 51, p. 255–262, 2004.

ZHONG, Y. *et al.* Quantifying cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activities using principal dynamic modes analysis of heart rate variability. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. v. 291, p. H1475-H1483, 2006.



## APÊNDICES

### Apêndice A - Certificado de Aprovação pelo CEPSH da UFSC

 <p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos</p>	<p><b>CERTIFICADO</b></p>	<p>Nº 206</p>
<p>O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regimento Interno do CEPSH, <b>CERTIFICA</b> que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP</p>		
<p><b>APROVADO</b></p>		
<p>PROCESSO: 216/08 FR- 216784</p>		
<p>TÍTULO: "Análise de Sinais Fisiotrópicos para a investigação da Síndrome Neurocardiônica".</p>		
<p>AUTORES: Raimes Moraes, João Fernando Refosco Baggio e Heleio Garcia Nascimento.</p>		
<p>DPTO.: UFSC</p>		
<p>FLORIANÓPOLIS, 29 de setembro de 2008.</p>		
<p> Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza</p>		





**MEDICAMENTOS:****Antiarrítmicos:**

- ☐ Aminodarona
 ☐ Propafenona  
☐ Quinidina
 ☐ Disopiramida

**Anti-hipertensivos:**

- ☐  $\beta$ -bloqueador  
☐ Bloqueador de cálcio  
☐ Inibidor ECA  
☐ Inibidor ARA II  
☐ Insulina  
  
☐ Adrenergéticos:
 ☐ Metildopa  
☐ Clonidina  
☐ Prazosin  
  
☐ Outros anti-hipertensivos:
 ☐ Hidralazina  
☐ Reserpina  
☐ Minoxidil  
☐ Rilmendina

☐ Nitrato (especificar) \_\_\_\_\_

**Diuréticos:**

- ☐ ALÇA:
 ☐ Furosemida  
☐ Bumetonida  
  
☐ Tiazídicos:
 ☐ Hidroclorotiazida  
  
☐ Outros:
 ☐ Espironolactona
 ☐ Acetozolamida  
☐ Triantereno
 ☐ Amiloride

☐ Hormônio Tiroidiano

☐ Tapazol

☐ Hipoglicemiantes orais (especificar) \_\_\_\_\_

☐ Benzodiazepnicos (especificar) \_\_\_\_\_

☐ Anti depressivos (especificar) \_\_\_\_\_

☐ Anti epilépticos (especificar) \_\_\_\_\_

☐ Outros (especificar) \_\_\_\_\_

## Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título da pesquisa:** *Análise de Sinais Fisiológicos para a Investigação da Síncope Neurocardiogênica.*

O(a) senhor(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que objetiva o registro e o estudo de sinais fisiológicos obtidos durante o teste de inclinação. Os sinais registrados para a pesquisa são: Eletrocardiograma, fotopletismograma, frequência da ventilação pulmonar (frequência da respiração) e ultra-som Doppler.

Com o registro destes sinais, pretende-se investigar os mecanismos fisiológicos envolvidos na síncope e avaliar parâmetros que futuramente possam auxiliar no diagnóstico médico.

Os sinais serão registrados durante o teste de inclinação e não prolongarão o tempo do teste. Perguntas serão feitas abordando sua idade, peso, sexo, medicação utilizada e se apresenta síncope com frequência. Não é obrigatório responder a todas as perguntas.

O equipamento de registro dos sinais para a pesquisa foi desenvolvido pelo pesquisador principal (Eng. João F. R. Baggio) junto ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina.

A pesquisa será feita paralelamente ao teste de inclinação sem interferir na avaliação médica, nenhuma decisão médica será tomada baseada no equipamento utilizado na pesquisa. Ou seja, o diagnóstico será baseado nos equipamentos da SOS Córdio (certificados pela ANVISA) e desta forma a pesquisa em nada interferirá no diagnóstico médico.

Serão adotados os seguintes procedimentos para registrar os sinais:

- 1- Será posicionado um sensor óptico no dedo da sua mão.
- 2- Será posicionado um sensor de temperatura próximo ao seu nariz.
- 3- Serão posicionados eletrodos de eletrocardiograma na região do tórax. Este procedimento será realizado pelo médico cardiologista.
- 4- Um transdutor de ultra-som será encostado na lateral de sua testa, será utilizado um gel para ultra-som no local de contato com o transdutor.

Não será necessário o uso de sapatos ou roupas especiais para essas medidas. Se houver qualquer mal-estar, as medidas serão imediatamente interrompidas sem interferir no procedimento médico do teste de inclinação.

Não haverá riscos adicionais ao submeter-se a esta pesquisa, por envolver somente medições não-invasivas (Não haverá perfurações cutâneas (picadas em sua pele) ou introdução de sondas ou cateteres. Nada será colocado em suas narinas, olhos, ouvidos, garganta ou órgãos gênito-urinários.

A sua identidade será preservada, pois cada indivíduo será identificado por um número.

Os benefícios da pesquisa serão sentidos pela comunidade científica através de publicações relatando os estudos e parâmetros obtidos a partir dos sinais analisados. A partir destes resultados espera-se que futuramente seja possível determinar a causa da síncope e os mecanismos nela envolvidos sem a necessidade de expor o paciente à consumação da síncope.

O(a) senhor(a) poderá se retirar do estudo a qualquer momento.

As pessoas que estarão te acompanhando serão: um estudante de doutorado da pós-graduação da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC - (João Fernando Refosco Baggio) e um médico cardiologista da SOS Córdio (Dr. Helcio Garcia Nascimento). Sendo que os mesmos junto com o professor Raimes Moraes, orientador de João, se comprometem a manter sob sigilo a identidade dos pacientes e usar os dados somente com a finalidade dessa pesquisa.

Solicitamos a vossa autorização para o uso de seus dados para a produção de artigos técnicos e científicos. A sua privacidade será mantida através da não identificação do seu nome. Não serão necessárias fotos ou filmagens.

Agradecemos a vossa participação e colaboração.

#### **PESSOAS PARA CONTATO:**

Pesquisador principal: Eng. João Fernando Refosco Baggio, MsC.

NÚMERO DO TELEFONE: (48) 8417-4017.

ENDEREÇO: Rua Prfa. Maria Flora Pausewang, nº: 109, apto: 301, bairro: Trindade, Florianópolis, SC.

Pesquisador orientador: Eng. Raimes Moraes, PhD.

NÚMERO DO TELEFONE: (48) 3721-9506.

ENDEREÇO: Coordenação da graduação em Eng. Elétrica da UFSC, Bloco CTC, 3º andar, bairro: Campus Trindade, Florianópolis, SC.

Pesquisador e supervisor médico: Dr. Helcio Garcia Nascimento, Médico Cardiologista.

NÚMERO DO TELEFONE: (48) 3212-5037.

ENDEREÇO: SOS Córdio, Av. Trompowsky, 399. Setor de Arritmias do SOS Córdio / Prevencordis - Centro - Florianópolis – SC.

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO**

Declaro que fui informado sobre todos os procedimentos da pesquisa intitulada “*Análise de Sinais Fisiológicos para a Investigação da Síncope Neurocardiogênica*” e, que recebi de forma clara e objetiva todas as explicações pertinentes ao projeto e, que todos os dados a meu respeito serão sigilosos. Eu compreendo que neste estudo, as medições dos experimentos/procedimentos de tratamento serão feitas em mim.

Declaro que fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Nome por extenso \_\_\_\_\_.

Assinatura \_\_\_\_\_ Florianópolis, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Questionário**

**OBSERVAÇÃO:** Não é obrigatório responder às perguntas.

1. Sexo do paciente: ☐ Masculino ☐ Feminino.

2. Idade do paciente: \_\_\_\_\_ anos.

3. Peso do paciente: \_\_\_\_\_ kg.

4. O paciente apresenta síncope com frequência? ☐ Sim ☐ Não.

Em caso afirmativo:

O paciente apresenta síncope aproximadamente: \_\_\_\_\_ vezes

☐ por dia ☐ por semana ☐ por mês ☐ por ano.

5. O paciente utiliza medicação? ☐ Sim ☐ Não

Em caso afirmativo, qual Medicação? \_\_\_\_\_